

精神医学診断のための画像認識を用いた
非侵襲的生体計測に関する研究

2016 年 3 月

佐賀大学大学院工学系研究科

システム創成科学専攻

伊藤 修司

目次

第 1 章 序論	1
1.1 精神医学診断の現状	1
1.2 精神医学診断治療の動向	2
1.3 従来の研究と解決すべき課題	4
1.4 研究の目的と概要	9
第 2 章 非侵襲的生体計測装置	11
2.1 まえがき	11
2.2 装置構成	11
2.3 初期設定	14
2.4 計測方法	16
2.4.1 顔表情計測	16
2.4.2 眼球運動計測	16
2.4.3 瞳孔反射計測	16
2.5 考察	17
2.6 まとめ	18
第 3 章 顔表情計測	19
3.1 まえがき	19
3.2 方法	20
3.2.1 誘導動画アニメーション	20
3.2.2 動画像処理の概要	21
3.2.3 顔表情変化量の算出	22
3.3 結果	22
3.3.1 画像処理結果	22
3.3.2 健常者の計測結果	23
3.3.3 統合失調症患者の計測結果	24
3.3.4 TD の検出方法	26
3.3.5 TD の解析結果	26
3.4 考察	29
3.5 まとめ	30
第 4 章 眼球運動計測	31
4.1 まえがき	31
4.2 方法	32
4.2.1 キャリブレーション	32

4.2.2	SPEM の計測	33
4.2.3	視線方向検出の基本原理	34
4.2.4	画像処理の概要	35
4.2.5	視線方向の定義	37
4.2.6	アーチファクトの回避	38
4.3	結果	39
4.3.1	画像処理結果	39
4.3.2	SPEM の計測結果	39
4.3.3	統合失調症患者に対する計測結果	40
4.3.4	サッケードの検出方法	44
4.4	考察	49
4.4.1	SPEM 計測における追従性評価	49
4.4.2	サッケードの検出方法	49
4.5	まとめ	50
第 5 章	瞳孔反射計測	51
5.1	まえがき	51
5.2	方法	51
5.2.1	瞳孔反射計測	51
5.2.2	画像処理の概要	52
5.3	結果	55
5.3.1	画像処理結果	55
5.4	考察	57
5.5	まとめ	58
第 6 章	結論	59
	謝辞	62
	参考文献	63
	研究発表	66
A.	学術論文 (掲載済みまたは掲載決定)	66
B.	国際学会	66

第1章 序論

本論文は精神医学診断のための生体計測装置について、開発した装置とその機能および実験による検証について論じたものである。まず、本章ではその前提として、本論文で対象とする精神医学診断の現状と関連する医療機器について説明する。また、従来の研究と解決すべき課題を説明した後、本論文の主目的について示す。さらに本論文の要点を絞って読み進めるために、章構成と各章の概要について説明する。

1.1 精神医学診断の現状

日本国内における自殺者数は減少傾向にあるものの、総数は年間2万人を超えており[1]、その人的損失や社会的損失は深刻な社会問題といえる。WHO（世界保健機関）の調査によると、自殺既遂者のうち、約90%において何らかの精神疾患の関与が推測されるという[2]。Fig. 1.1 に厚生労働省が報告している精神疾患の患者数[3]を示す。精神疾患の種類には、うつ病（Clinical Depression）や統合失調症（Schizophrenia）のほか、不安障害（Anxiety disorder）、アルツハイマー病（Alzheimer's disease）などの認知症（Dementia）、てんかん（Epilepsy）などが挙げられ、全体の患者数は、2011（平成23）年時点において300万人を超えると報告されている[4]。

現在の精神医学診断では、レントゲン写真や胃カメラによる画像等を用いた客観的な診断と異なり、主に問診や面談による診断を行っている[5][6]。精神科医は、診断時に、統合失調症などの患者が持つ特有の雰囲気「プレコックス感」の有無を感じるといわれている[7]。しかし、その見た目を中心とした診断方法は、医師の知識・経験（時には感性）に強く依存している。そのため、患者やその家族、もしくは社会的要請に対して、症状を定量的に呈示することができない。また、本人が症状に気づかず、最悪の場合は専門医にかかる前に自殺に結び付く。そのため、精神疾患の早期発見も重要な課題といえる。

生物学的過程、病理学的過程、もしくは治療的介入に対する薬理学的応答の指標として、客観的に測定され評価される特性をバイオマーカーと呼ぶ[8]。バイオマーカーには、血液や尿などを生化学的に測定するものや、脳神経画像、神経生理学的所見、認知機能など脳の機能や構造を定量的に測定するものがあるが、精神疾患のバイオマーカーとして確立したものは存在しない状況にある[8]。

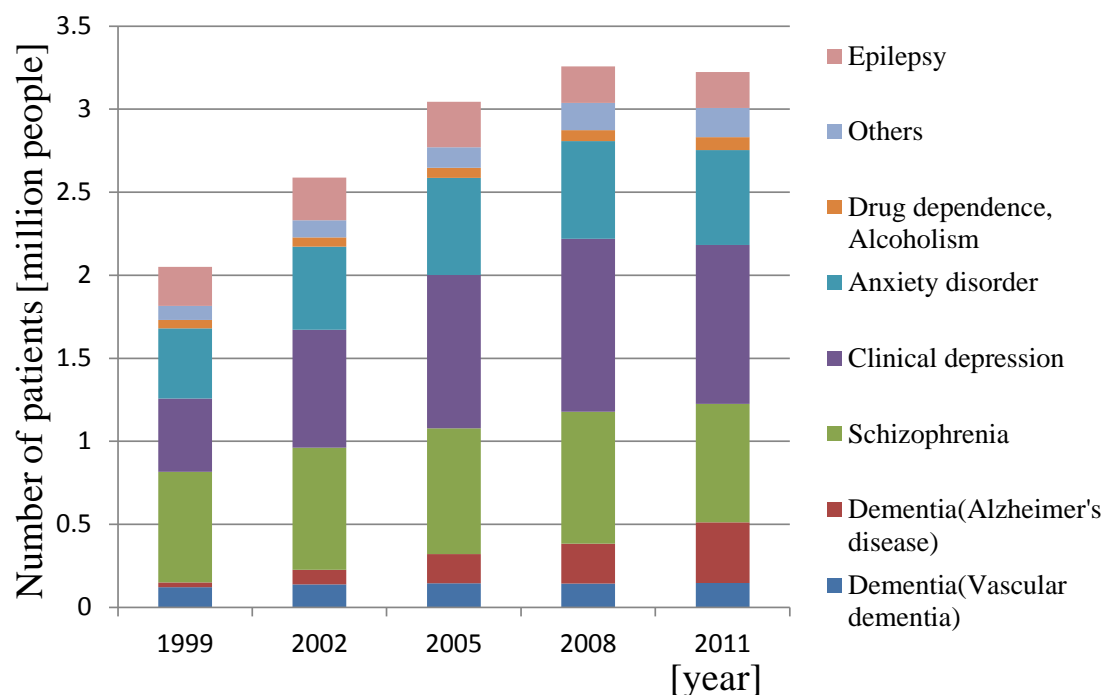


Fig. 1.1. Number of mental disease patients (厚生労働省 患者調査, 2011[3]).

1.2 精神医学診断治療の動向

精神疾患において抗精神病薬による薬物療法は重要な治療法の一つである[9]。しかしその有効性の一方で、治療を継続し、症状の再発を防ぐためには、薬の副作用などを含めた様々な安全性について把握し、対処することが必要である。抗精神病薬は、主に定型抗精神病薬(従来型抗精神病薬)と非定型抗精神病薬(新規抗精神病薬)の2つに分類される[10]。定型抗精神病薬は、中枢神経系に存在する神経伝達物質であるドパミンの働きを強力に抑制し、陽性症状の顕著な改善が得られる。一方、ドパミンの機能が低下している中脳皮質系にも作用し、陰性症状を強めるなどの副作用が生じる。非定型抗精神病薬は、定型抗精神病薬に比べて、ドパミンの抑制作用が緩やかであり、セロトニン神経系を抑えることでドパミン神経を抑制しすぎないように働く。よって陽性症状に対する効果はもとより、陰性症状に対しても効果が得られる。非定型抗精神病薬は副作用が少ないと言われているが、症状によっては長期間の投与や高用量の投与が必要な場合があり、精神症状の把握や副作用の影響について評価することが必要である。

Table 1.1 に抗精神病薬の副作用を示す[11]。眠気および口渇といった軽微な副作用は、抗精神病薬投与初期に現れ、継続的な服用で耐性が生じることで現れにくくなる。一方、重篤な副作用として、遅発性ジスキネジアや悪性症候群、麻痺性イレウス、水中毒などが

第1章 序論

指摘されている[12]. 重篤な副作用の一つである遅発性ジスキネジアは、薬剤の長期投与によって口周囲の運動を中心に発現する常同的な不随意運動であり、重症化および非可逆化の予防のため、早期発見が重要な課題となっている[12][13].

薬物療法以外の治療方法として、電気痙攣療法（ECT : ElectroConvulsive Therapy）がある[14]～[16]. 薬物療法より効果があるとされ、薬物療法でみられる肝機能障害や錐体外路症状などの有害事象の出現が少ない. うつ病や統合失調症、その他多くの疾患に効果があり、薬物療法では効果が不十分な患者や、副作用のため投薬が難しい患者を対象に有効とされる. しかし、直接頭蓋骨へ電極を当て大きな痙攣が誘発される手技のため、最重症例の急性期に限定して使用されるべき治療法として、その守備範囲はある程度限定され、未だ倫理上受け入れられない患者群が多い. その代わりとして、全身麻酔により施術による苦痛や身体的痙攣を緩和した ECT（mECT : modified ElectroConvulsive Therapy）は近年実施数が増加しているものの、麻酔医が必要であることから普及が遅れている[15]. また、せん妄状態や一過性の認知機能障害の出現といった副作用が生じるため[16], それらの影響についても評価する必要がある.

Table 1.1. Side effects of antipsychotic (上平忠一, 2006[11]).

障害の部位	投与初期に出現	長期投与後に出現
中枢神経系	パーキンソンニズム 急性ジストニア（若年男性） アカシジア（静座不能症） アキネジア（無動） 眠気 精神活動の遅鈍化 認知機能障害	遅発性ジスキネジア 遅発性ジストニア（若年男性） 遅発性アカシジア けいれん発作 脳波異常 行動毒性 認知機能障害
自律神経系	起立性低血圧 口渇・唾液分泌過多・鼻閉 便秘・尿閉	麻痺性イレウス
心・循環系	頻尿 低血圧	心電図異常（QT間隔やPR間隔の延長， T波の平坦化）
内分泌・代謝系	食欲亢進	高プロラクチン血症（無月経，乳汁分泌， 射精障害，勃起障害，性欲低下） 肥満 糖尿病の悪化・増悪化 多飲症・水中毒（低Na血症と脳浮腫） priapism
肝臓	胆汁うっ滞を伴う肝炎	肝機能障害
皮膚	発疹 光線過敏症	異常色素沈着
眼	霧視 blurred vision 緑内障の悪化	角膜・水晶体の混濁 網膜色素変性症
血液系	白血球減少症	顆粒球減少症
その他	知覚変容発作	
	悪性症候群	
	横紋筋融解症	

1.3 従来の研究と解決すべき課題

精神疾患に関する生体情報は，多くの神経学的徴候や精神状態を反映する生理学的特徴として，古くから一定の知見が得られている．精神医学診断において，医師の見た目による判断材料の一つとして顔の表情変化がある[17] [18]．客観的に計測可能な眼，鼻，口などの位置変化とプレコックス感（空虚な・硬い・冷たい雰囲気）との関連性を見出すことができれば有用である．また，従来の研究において，眼球運動と精神疾患との関連について

報告されている[19][20]. その一つとして探索眼球運動(EEM: exploratory eye movement)の検査がある[21]. 視標を掲示したときの被験者の注視点を計測することで、認知機能を客観的に捉えることができる. Fig. 1.2にEEMの検査方法を示す[22]. 図形の一部を変更しながら切り替えて表示し、そのときの注視点の動きを計測することで、精神疾患患者と健常者との判別が試みられている. Fig. 1.3にEEMの計測結果例を示す[20]. 精神疾患患者では、健常者に比べて注視点の動きが乏しい傾向にあることが報告されている.

眼球運動に関するもう一つの検査として、滑動性追跡眼球運動(SPEM: smooth pursuit eye movement)の検査が報告されている[23]. 振り子のようにゆっくりと左右に単振動を繰り返す視標を追視させたとき、滑らかな眼球の動きであるSPEMに衝動的な動きであるサッケードが混入することが知られている. Fig. 1.4にSPEMに混入するサッケードの種類を示す[19]. このサッケードには大きく分けて、補償性(compensatory)と侵入性(intrusive)の2種類がある. 補償性サッケードには、眼の動きが視標から遅れたときにその遅れを修正しようとするために生じるサッケード(CUS: catch up saccade)と、眼の動きが視標よりも先に行き過ぎてしまったときに修正しようとするサッケード(BUS: buck up saccade)がある. また侵入性サッケードには、視標を先回りして待つサッケード(AS: anticipatory saccade)と、こうしたサッケードが対をなし、最初のサッケードで位置のエラーを生じ、次のサッケードでそのエラーを修正するといったサッケード(SWJ: square wave jerk)がある. さらに、精神疾患患者では、健常者に比べてサッケードが多く混入することが報告されている[24]. Fig. 1.5にSPEMの計測結果例を示す[23]. 健常者の波形が滑らかであるのに対し、精神疾患患者の結果では、サッケードが混入した歪な波形であることがわかる. 以上のように、眼球運動と精神疾患には深い関連があると考えられ、定量的な視標を抽出できれば有用であるといえる.

眼球運動の計測方法として、従来から、目の周囲に電極を貼って眼球の電位を計測するEOG法やコイルを巻いたコンタクトレンズを装用するサーチコイル法などが知られる[25]~[27]. Fig. 1.6に眼球運動の計測方法の種類とそれぞれ特徴を示す[27]. EOG法は測定範囲が広く汎用性が高く、サーチコイル法は精度が高いといった利点がある. しかし、これらの方法は接触方式であり、患者への心理的な負担が大きいといえる. 一方、非接触に計測できる方法として、カメラ画像を用いた角膜反射法が普及している[28]. Fig. 1.7に角膜反射法の原理を示す[28]. 角膜反射法では、参照光として近赤外光を眼に照射し、眼の角膜表面で反射した明るく小さな像(角膜反射像)および瞳孔の位置を画像処理により抽出する. 角膜反射像の位置は、眼球の移動量に関わらず一定となることから、角膜反射像を基点に瞳孔中心までの相対位置を計算することで、視線方向を検出できる. しかし、カメラを用いる方法においても、顎台などによる顔の固定が必要であり、完全に非侵襲とはいえない. さらに、これらの計測装置を用いて精神疾患を対象とした実験データはなく、精神医学診断における医学的知見と照らし合わせるまでに至っていない. これらの生体計測データから、精神疾患に対する視標を抽出するには、取得した計測データを検証し、医師の

診断と整合させる必要がある。

また、前節で紹介した薬剤による副作用の効果をすることも重要な課題であり、客観的に計測可能な生体情報と薬剤の効果との関連について把握できれば、処方する薬剤の選定における有効性は高いといえる。これらの検証を行うには、やはり医学的知見との整合が必須であり、症状が認められる有効なデータの取得と実験検証が求められる。

その他、自殺予防の観点から、プライマリケアにおける精神医学診断の重要性が指摘されている[29]。プライマリケアの現場において、原因不明の身体機能異常をきたす患者が内科に訪れ、誤診により症状が悪化するケースが増加しており、医療機関を受診する精神疾患患者の80%以上は精神科以外を受診し、プライマリケアを受診している全患者の約10%は精神疾患に罹患しているとの報告もある[30]。精神疾患患者は、精神科を受診することに抵抗感があり、内科等を受診することも多いため、精神疾患の非専門医であっても診断治療を熟達することが求められている[31]。精神疾患の早期発見の観点からも、プライマリケアの現場における診断治療は重要な課題であるといえる。

探索眼球運動検査の手順

探索眼球運動検査に用いた刺激図形でaは標的図、bとcは標的図と一部異なった図。

1. 図aを15秒間呈示し、自由に見せる。
2. 図aを15秒間呈示し、覚えさせる。
3. 標的図を思い出しながら紙に書かせる。
- 4-1. 図bを15秒間呈示し、覚えさせる。
- 4-2. 呈示し終わった直後にそのまま図bを見せながら、図aとの違いを訊く。
- 4-3. 質問に対する答えが出尽くした後で、図bを見せながら「他に違いはありませんか？」と念押しの質問する。
5. 図aと同じ図形を呈示し、4-1～4-3と同じ課題を施行する。
6. 図cを呈示し、4-1～4-3と同じ課題を施行する。

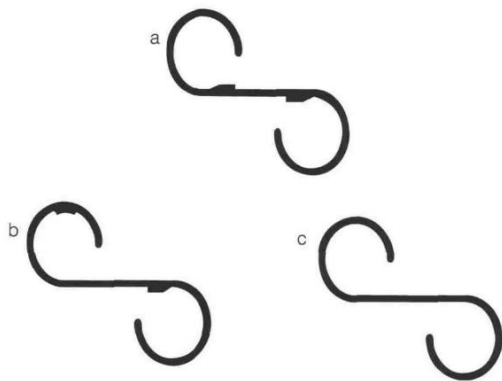


Fig. 1.2. Measuring method of EEM (有波忠雄, 2005[22]).

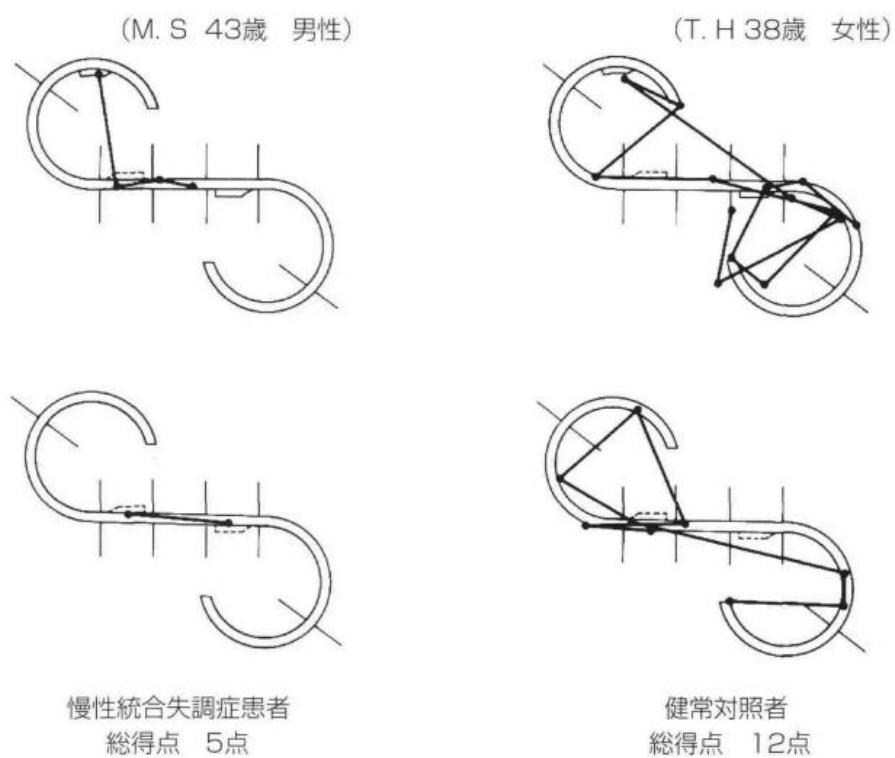


Fig. 1.3. Examples of EEM measurement results (松島英介ら, 2005[20]).

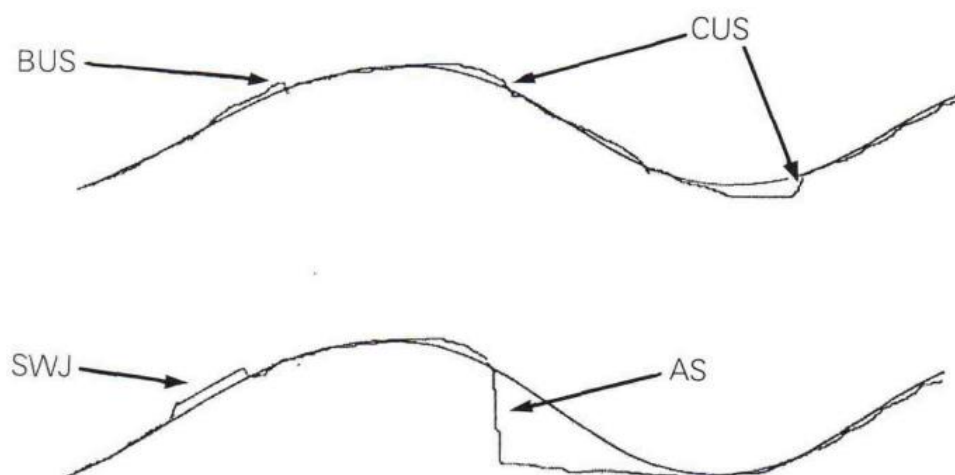


Fig. 1.4. Kind of saccade mixed in SPED (松田哲也, 2005[19]).

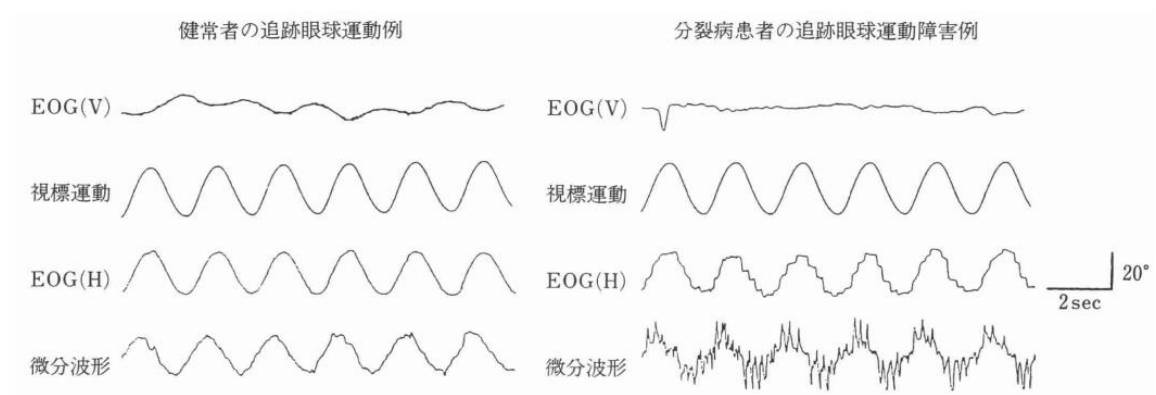


Fig. 1.5. Examples of SPEM measurement results (松江克彦, 2005[23]).

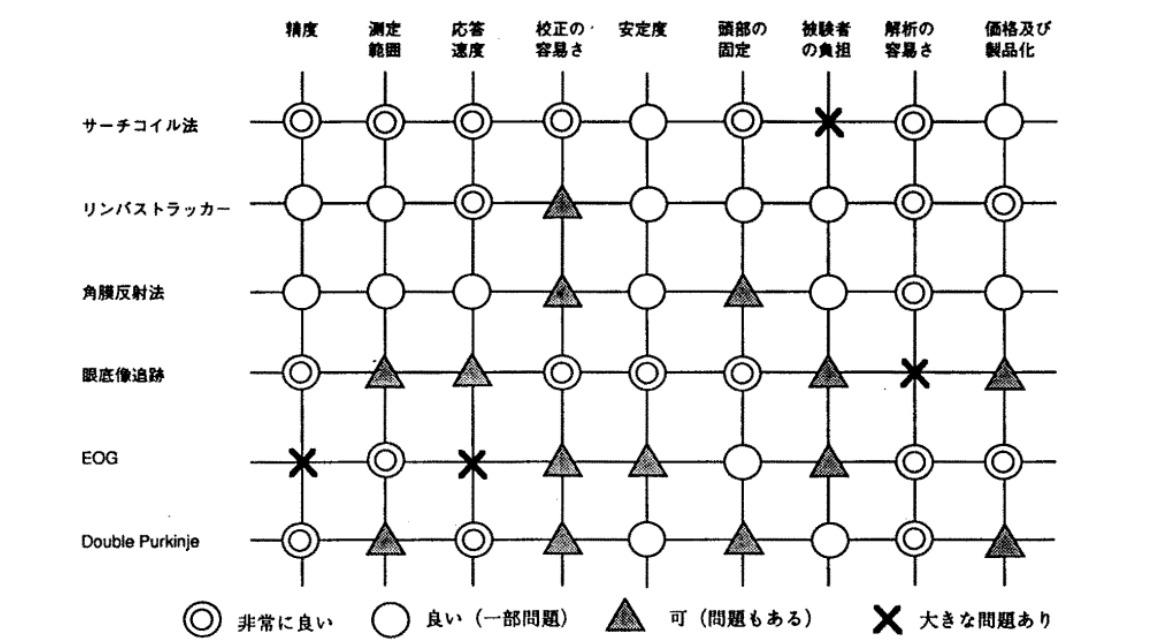


Fig. 1.6. Comparison of eye movement measurement system (斎田真也, 1991[27]).

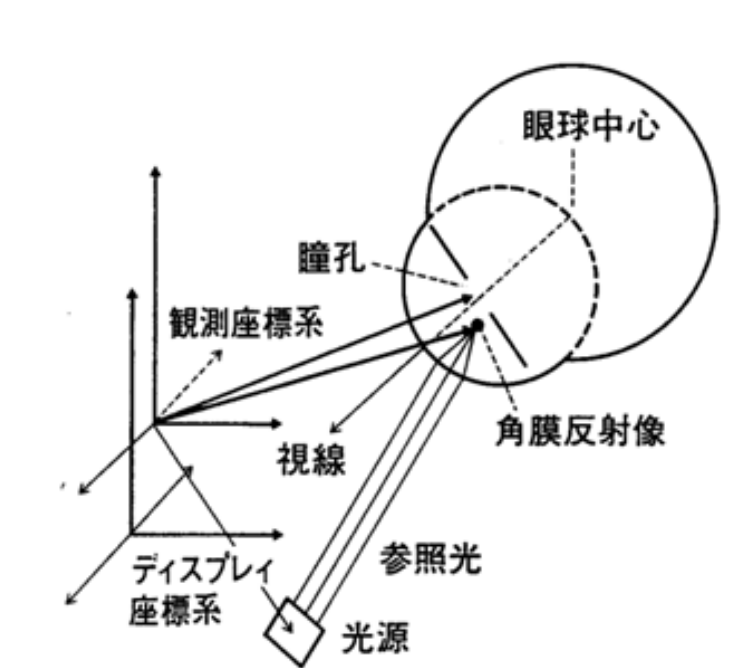


Fig. 1.7. Principle of corneal reflection method (奥山文雄, 1991[28]).

1.4 研究の目的と概要

本研究の目的は、精神医学診断の一助となるべく生体計測装置を開発し、医師の見た目による診断に近い定量的な指標を抽出することである。以下、長崎大学との共同研究における医療現場のニーズに対し、医学的知見との整合を図る。

- ・患者への負担がかからない非侵襲的計測装置を開発する
- ・プライマリケア分野への展開を目指した簡易システムを構築する
- ・顔表情変化量を計測し、遅発性ジスキネジア（薬剤副作用）の症状と生体情報との関連性を探索する
- ・眼球運動を計測し、追従性およびサッケードについて、健常者と患者との比較により評価する
- ・瞳孔反射の性能について、従来の計測装置との比較により評価する

提案する非侵襲的生体計測装置で得られた定量値と、医学的知見との整合を図ることで、診断の支援装置としての実用化を目指す。

第1章 序論

本論文では、精神医学診断に関する生体情報として、顔表情の変化および、眼球運動、瞳孔反応を対象とし、これらを非侵襲的な方法で計測可能な装置を提案し、実験による検証結果を示す。

本論文は全6章で構成されており、第2章では、本研究で開発した非侵襲的生体計測装置について示し、第3章、第4章、第5章では、開発した計測機能と実験による検証結果について示す。ここでは、精神医学診断に特に関連する生体情報を対象としている。

第2章では、提案する非侵襲的生体計測装置の構成と初期設定、計測機能の概要について説明する。本計測装置の特徴として、カメラとハーフミラーを用いた構成により、顔を固定することなく、非侵襲的な生体計測が可能である。また、モニタに指標を表示する機能により、被験者に顔や眼球などを動かすよう促すことができる。さらに、モニタの表示タイミングを画像の取り込みタイミングに同期させることで、視標の動作指令とカメラによる撮影時刻を同期させることが可能である。

第3章では、顔表情変化量を計測し、主に薬物の副作用との関係について検証する。計測装置のモニタ上に表情変化を誘導する動画アニメーションを表示し、画像処理により被験者の顔表情変化量を計測する機能について説明する。薬物の副作用の一つである遅発性ジスキネジアが認められた1名の統合失調症患者を対象に、約半年間の計測結果とその結果に対する考察を示す。バンドパスフィルタを用いて遅発性ジスキネジアの変化成分を強調する方法を提案し、定量的な指標の自動抽出の可能性について示す。

第4章では、眼球運動を計測し、健常者と統合失調症患者との違いについて検証する。角膜反射法を用いた滑動性追跡眼球運動の計測方法について説明し、健常者および統合失調症患者を対象に、計測結果と考察を示す。さらに、計測値に対して、方向性を考慮した速度解析方法を提案し、サッケードの発生回数の自動抽出について検証した結果を示す。

第5章では、瞳孔反射を計測し、開発した機能と実験結果について示す。計測装置のモニタ上に黒または白の画面を表示し、光の刺激を変化させることにより瞳孔の面積を計測する。被験者の眼を撮影した画像から、瞳孔の面積をカウントする画像処理方法を提案し、計測値の特性について、従来の計測装置と比較する。

そして最後に、第6章では、本論文の結論を示す。

第2章 非侵襲的生体計測装置

2.1 まえがき

精神疾患に関連する生体情報のデータを取得することは、定量的な指標を得るために重要である。本研究では、生体情報として顔表情の変化や眼球運動、また瞳孔の反応を計測する装置を開発する。従来から、例えば眼科で使用される検査装置のように、顔の位置を固定するためのヘッドマウントや顎台を使用する装置が提案されている[32][33]。しかし、精神疾患の患者に対しては、負担となるため、より非侵襲的な計測装置が必要とされる。

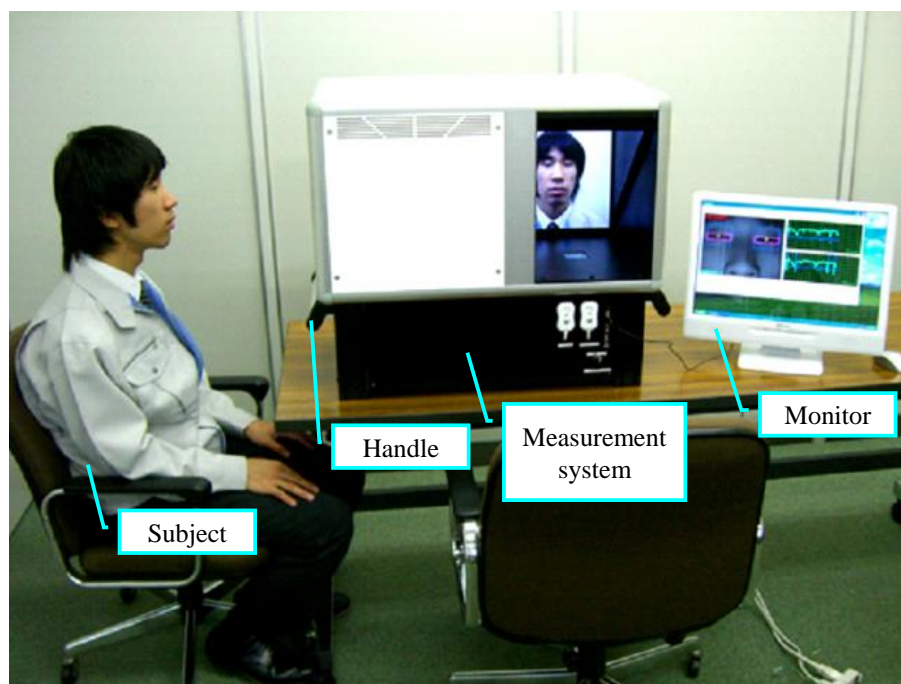
本章では、開発した非侵襲的生体計測装置の概要について説明する。また、本計測装置を用いた具体的な計測機能については、第3章～第5章で説明する。

2.2 装置構成

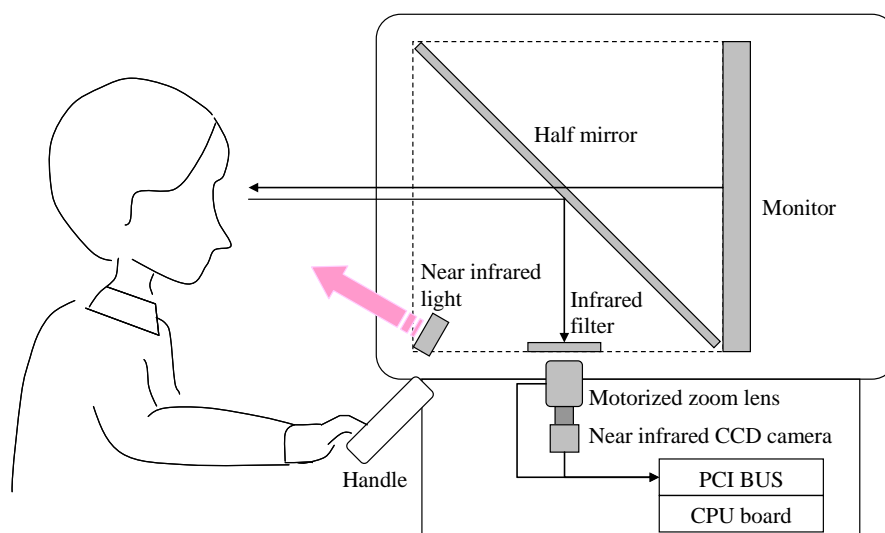
Fig. 2.1(a)に提案する非侵襲的生体計測装置の外観、Fig. 2.1(b)に装置構成を示す。被験者に本計測装置を覗くように座ってもらい、計測者が、モニタに表示されるソフトウェア画面を操作して生体情報を計測する。また、計測時に被験者の顔の位置がずれることを防止するため、被験者に取っ手を掴んでもらう。Table 2.1 に各構成機器の諸元を示す。計測光学系は、近赤外カメラ、近赤外照明、ハーフミラー、視標表示用のモニタで構成する。カメラの光軸方向とモニタの奥行方向とが 90° に交わるように配置し、ハーフミラーを介する構造にすることで、被験者に視標を表示するとともに、被験者の顔を正面から撮影可能とした。近赤外照明のピーク波長は 850nm であり、カメラの撮影面に近赤外フィルタを介すことで、波長 760nm 以上の光のみを受光する。これにより、外光をできるだけ遮断し、照明の反射光から得られる像を鮮明に撮影できる。カメラに取り付けるレンズは、焦点距離、絞り、フォーカスを調整可能な電動ズームレンズ（SPACECOM 社製、型式 EZ-H6×8.5M-II）を採用し、ソフトウェアで制御可能とした。レンズを調整することで、被験者を拘束することなく、座る位置や姿勢に対して許容範囲を持たせることができる。カメラで撮影した画像信号は、キャプチャボード（インタフェース社製、型式 PCI-5520）を介してパソコンに取り込み、パソコンの CPU ボードで画像処理を行う。キャプチャボードのフレームレートは 30 フレーム/秒であり、モニタの表示タイミングを画像の取り込みタイミングに同期させることで、視標の動作指令とカメラによる撮影時刻を同期させることが可能である。以上の構成で得られる画像を用いて、被験者の生体情報を計測する。本計測装置

第2章 非侵襲的生体計測装置

では、被験者の顔を固定する必要がなく、非侵襲な計測が可能である。ただし、計測のたびに被験者の顔の位置が変わるため、初期設定およびキャリブレーションが必要である。次節にそれらの方法について説明する。



(a) Overview



(b) Configuration

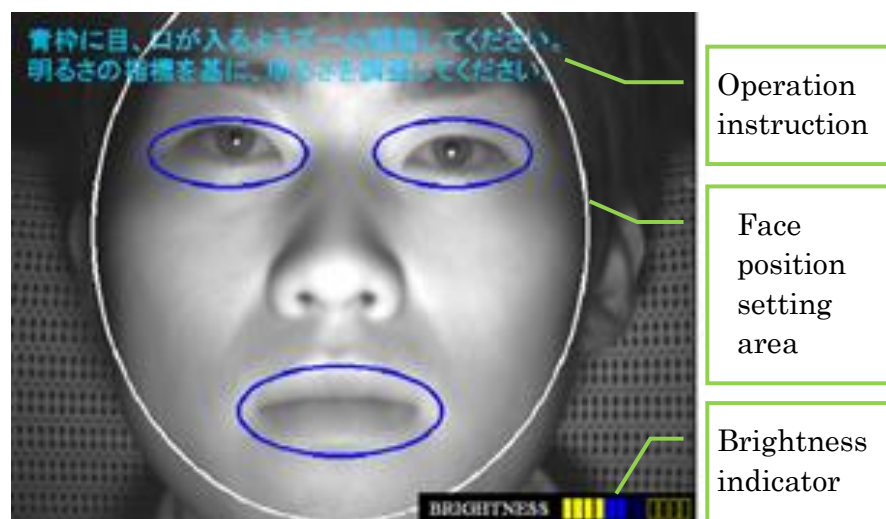
Fig. 2.1. Eye movement measurement system.

Table 2.1. System specification.

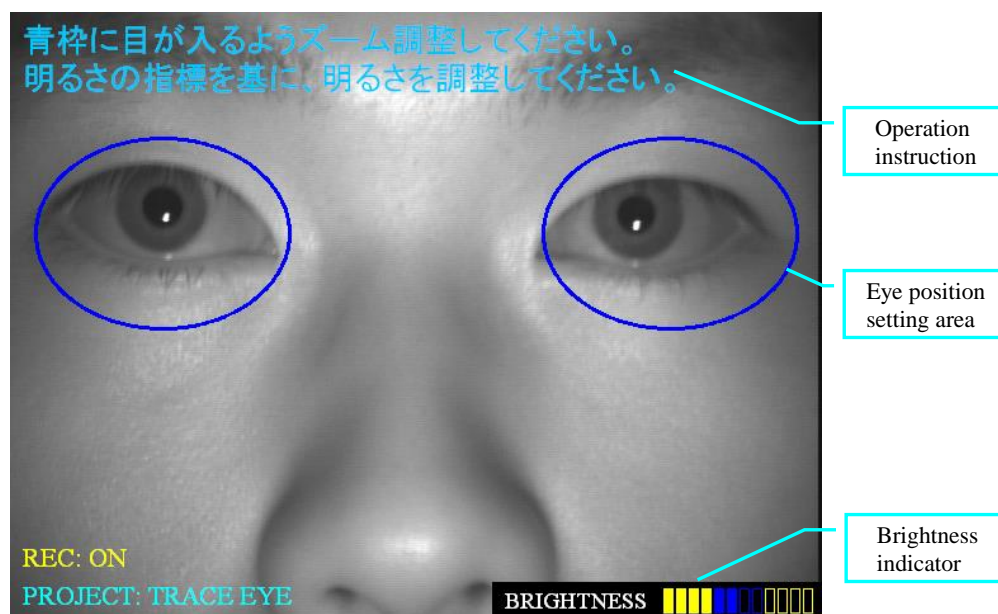
Camera	Image Device : Device Value : Effective Pixels : Sensitivity : Interface :	1/2-inch CCD Monochrome 768×494 400 lx F11 (No Infrared cut filter) Analog
Lens	Mount : Focal Length : Max. Aperture Ratio : Iris Range :	C-mount 8.5-51mm 1 : 1.8 F1.8-Close
Monitor	Panel Type : Panel Size : Active Area : Resolution : Brightness : Contrast Ratio :	TFT-LCD (RGB) 15.0 inch 304.1×228.1 mm 1024×768 (XGA) 800 cd/m ² 600 : 1
CPU board	Clock Speed : L2 Cache : FSB Speed :	2 GHz 4 MB 667 MHz
Capture board	Video Input : Image Format : Resolution : Frame Rate : Interface :	NTSC, 1-Channel 8-bit Grayscale 640×480 (VGA) 30 FPS PCI
Half mirror	Reflection-Transmission Ratio : 50 : 50	
LED light	Brightness : Peak Wavelength :	15 mW/cm ² 850nm
Infrared filter	Cutoff Wavelength :	760nm

2.3 初期設定

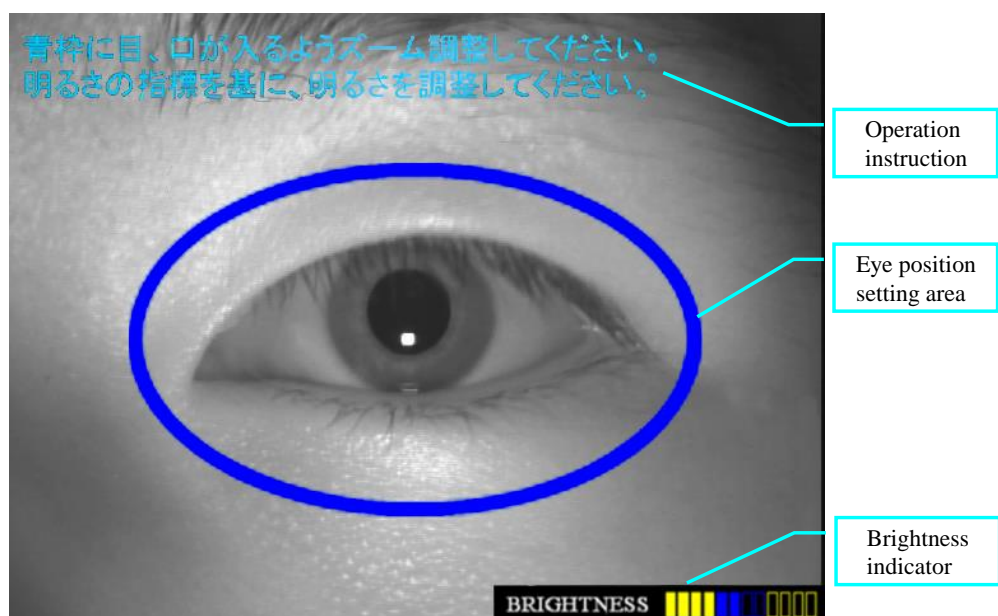
被験者の眼の位置と撮影画面の明るさを調整する初期設定について説明する。Fig. 2.2 に初期設定画面を示す。Fig. 2.2(a)～(c)のように、顔表情計測、眼球運動計測、瞳孔反射計測のそれぞれの計測方法に合わせて、設定範囲の切り替えることができる。設定画面には、被験者を撮影した画像をリアルタイムに表示するとともに、眼の位置の設定領域を表示する。装置内部のモニタにも同様の画面を表示し、被験者は、画面を見ながら設定領域に眼が入るように顔の位置を調整する。計測者は、レンズの焦点距離で眼の位置と大きさを微調整し、フォーカスでピントを確認する。また、撮影画像の明るさを一定範囲に調整可能にするため、設定画面に明るさのレベルを表示している。レベルは、画像処理で算出した輝度値の平均と基準値との相対を視覚的に表している。計測者は、レベルを確認し、明るさが範囲外の場合は、レンズの絞りを微調整する。



(a) Face position.



(b) Eye position.



(c) Expanded eye position.

Fig. 2.2. Initial setting screen.

2.4 計測方法

2.4.1 顔表情計測

本計測装置における顔表情計測方法について概要を説明する。被験者の顔表情の動きを誘導するために、モニタ上に動画アニメーションを表示する。被験者は、表情がゆっくり変化する動画アニメーションを見ながら動画と同様の動きを行い、カメラで撮影する。撮影した時系列の画像を画像処理することで、顔表情変化量を抽出する。

抽出した顔表情変化量は、時系列データであり、速度や周波数特性を解析することにより、変化のパターンを特徴付けることも可能となる。

第3章に、開発した顔表情計測方法の詳細と実験結果を示す。

2.4.2 眼球運動計測

本計測装置における眼球運動計測方法について概要を説明する。本研究では、滑動性追跡眼球運動[23]を計測するため、計測装置のモニタ上に視標を表示する。振り子のようにゆっくりと左右に単振動を繰り返す視標を追視することで、被験者の眼球運動を計測する。視線方向の検出には、角膜反射法を用いる[28]。計測装置に搭載した近赤外照明により、被験者の眼に光を照射することで、角膜反射像を撮影できる。撮影した眼の画像を画像処理することで、角膜反射像および瞳孔の位置を検出し、それらの差分から視線方向を検出する。

視線の計測値と視標の動作指令値に対して、変位もしくは速度の比較により、眼球運動の追従性を定量的に評価する。また、方向性を考慮した速度解析方法により、急速な眼球運動であるサッケードを検出する。

第4章に、開発した眼球運動計測方法の詳細と実験結果を示す。

2.4.3 瞳孔反射計測

本計測装置における瞳孔反射計測方法について概要を説明する。瞳孔反射は、瞳孔の縮瞳と散瞳反応であり、本研究では、光刺激によって生じる瞳孔の反応を計測する。計測装置のモニタ上に黒または白の画面を表示し、光の刺激を変化させることにより計測する。撮影した眼の画像を画像処理し、瞳孔の面積を抽出する。抽出した時系列データから、瞳

孔反射の開始時間や面積の変化量などの特徴パラメータの評価が可能である。

第5章に、開発した瞳孔反射計測方法の詳細と実験結果を示す。

2.5 考察

本章では、精神医学診断における定量的な診断指標の抽出を目的とした非侵襲的生体計測装置を提案した。非接触な計測方法であるカメラを用いた生体計測方法を採用し、ヘッドマウントや顎台などの顔を固定する治具を用いることなく計測可能な装置を実現した。これにより、医療現場、特に精神医療における患者への負担を軽減できる。また、ハーフミラーを用いた構造を採用することで、顔を正面から撮影可能となり、計測結果と計測時の被験者の自然な表情を同時に評価可能となった。このことより、精神科医が診断するときの状況に近い装置を実現した。また、ハーフミラーを用いることで、被験者はモニタに表示される視標を注視した状態で生体情報を計測することが可能となる。

次に、計測時の被験者の動きの影響について説明する。計測時において被験者にとっ手を持ってもらうため、顔の小さな位置ずれは生じる。ただし、カメラの撮影領域を対象物の領域よりも広く設定することができるため、顔が少し移動したとしても、撮影領域から対象物が外れないことを確認した。よって、顔の小さな移動の計測精度への影響は無視できるといえる。さらに、計測者のソフトウェアによる簡易操作で調整が可能であり、計測者に対しても負担を軽減できる。

本計測装置の機器構成は、比較的安価で実用的な計測装置の提供をねらい、高速度カメラや高感度カメラなどの高価な機器を用いることなく、市販の近赤外カメラ1台で構成した。そのため、大きな病院で取り扱われるような管理医療機器としての展開のほか、眼科・耳鼻科におけるプライマリケア分野への展開も期待できる。現代の医療現場においては、専門医を有する病院での治療から、かかりつけ医による診察や家庭における簡易診断が浸透しつつある。本研究の意義として、精神医療における診断材料の抽出に加え、簡易装置による生体情報の取得とその意味付けの観点も重要であると考ええる。

2.6 まとめ

非侵襲的計測方法を用いた生体計測装置を開発し、以下の結論を得た．

- (1)初期設定のためのカメラ画像や視標などのコンテンツをモニタ上にリアルタイム表示する機能を有する，非侵襲的生体計測装置を開発した．
- (2)プライマリケア分野への展開を目指した簡易装置として，簡便な操作方法で計測可能とした．

第3章 顔表情計測

3.1 まえがき

精神疾患において薬物療法は重要な治療法の一つである。しかしその有効性の一方で、治療を継続し、症状の再発を防ぐためには、薬の副作用などを含めた様々な安全性について把握し、対処することが必要である。それらの副作用のひとつである遅発性ジスキネジア（TD：Tardive dyskinesia）は、抗精神病剤などのドパミン遮断作用を有する薬剤の長期投与によって口周囲の運動を中心に発現する常同的な不随意運動である[12][13]。TDは、原因薬剤を早急に減量や中止するなどの治療的処置を行うことにより、重症化および非可逆化を予防することが可能である。しかしながら、統合失調症患者は、患者自らがTDに対する自覚が少ないことや、身体の異常をうまく訴えることができないこともあり、診断が遅れることがある[34]。

一方、精神疾患の診断や健康状態の評価を目的に、カメラを用いた顔表情計測装置が報告されている[17][18]。しかしながら、これらの一般的な装置構成では、顔の正面にカメラを設置するため、患者に撮影されていることを意識させてしまうことや、カメラの位置を正面からずらして撮影する場合、厳密には患者の正面の顔を撮影できないことから、患者の自然な表情を計測できない可能性がある。また、画像処理により、顔の特徴点を抽出し、顔表情を分析する技術が提案されている[35]～[37]。特徴点の位置を追跡することで、詳細な表情の変化を捉えることができる。しかし、この方法では、条件によっては特徴点が検出できない、もしくは、検出位置がずれる場合があり、誤った計測結果となってしまう可能性がある。さらに、顔の形状には個人差があり、特徴点の位置を厳密に定義できず、個人差に対する評価が難しくなるといった懸念もある。また、統合失調症患者を対象とした表情分析の検証結果も報告されている[38]。しかし、これらの研究では、統合失調症患者と健常者を分類する定量的な指標の抽出を目的としており、薬剤投与の副作用として発症するTDについて言及されていない。

本章では、客観的な方法を用いて早期にTDの評価を行うことを目的とした顔表情計測装置を提案する。本計測装置は、カメラで撮影した動画像を用いた非侵襲的顔表情計測機能と、モニタ上に顔表情変化を誘導するための動画を表示する制御機能を有する。精神科医が診断する見た目の評価に近づけるため、患者にカメラを意識させずに、正面の顔を撮影できる装置構成を提案する。また、表情変化量の計測方法として、フレーム間差分[37]を適用し、顔全体に対する総合的な変化量を計測する。これにより、各部位の詳細については把握できないが、特徴点の誤検出などによる計測値への影響がなく、安定した計測結果が

得られる。さらに、顔表情変化量の計測データから、TD の成分を強調する方法を提案する。TD が認められた 1 名の統合失調症患者を対象に、本計測装置を用いて計測した結果、顔表情において周期的な変化が生じることを確認した。この周波数特性を分析し、TD の定量的な指標の抽出についての可能性を示す。

3.2 方法

3.2.1 誘導動画アニメーション

被験者の顔表情の動きを誘導する方法について説明する。Fig. 3.1 に誘導動画アニメーションの概要を示す。顔表情の変化パターンは、「口を横に広げる (Open mouth sideways)」 「顔を縦に伸ばす (Stretch out face lengthwise)」 「顔を中央にすぼめる (Make face narrower)」 の 3 種類であり、動画で表情をゆっくり変化させながらモニタに表示する。それぞれの表情に変化した後、一定時間表情をキープする。表情の変化およびキープする時間は各 4 秒間とし、全体の計測時間は 52 秒間とする。被験者は、モニタの動画を見ながら動画と同様の動きを行う。また、動画だけでは動きを把握しにくいとため、動画にあわせて音声案内を出力するとともに、動きのタイミングを把握しやすいように 1 秒毎にビープ音を出力する。本研究の対象は統合失調症の患者であるため、医師には顔表情のトレーニングとして案内してもらい、患者への負担のないよう配慮する。

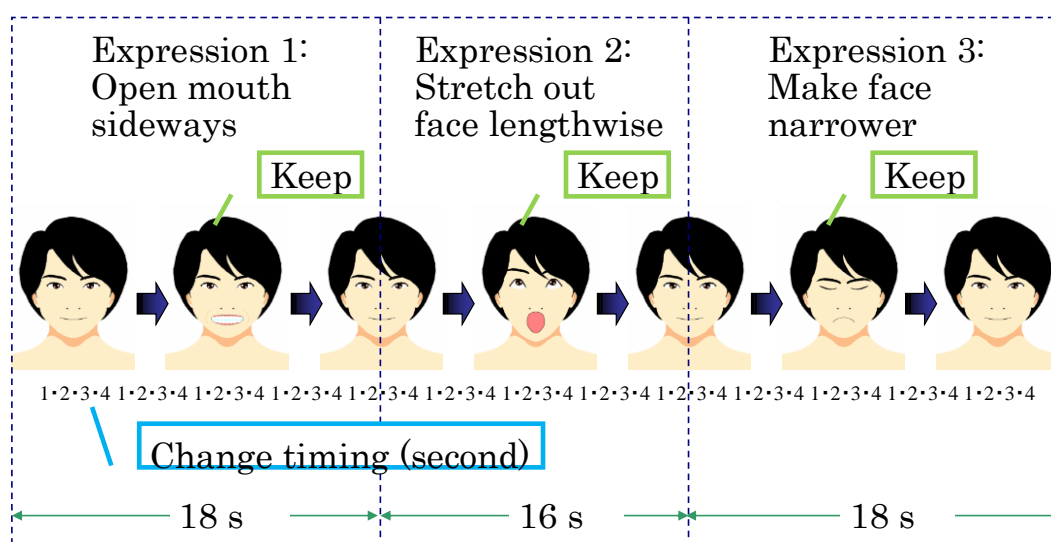


Fig. 3.1. Motion picture animation in face expression measurement.

3.2.2 動画画像処理の概要

Fig. 3.2 に顔表情変化量を算出するための動画画像処理フローを示す．本研究では，カメラで撮影した顔表情の動画から顔表情変化量を取得する方法として，フレーム間差分を用いる[39]．以下では，フレームレート（周期 $T=1/30$ 秒）でサンプリングした離散時間システムとし，離散時刻を $k=0,1,2,\dots$ で表す．差分は，現在の画像と Δk フレーム前の画像との間で行う．誘導動画の表情の動きは 4 秒間隔であり，連続フレームで差分した場合は，表情変化による輝度差よりも撮像ノイズの影響の方が大きい．したがって，本研究では差分の間隔を $\Delta k=15$ フレーム（0.5 秒）と設定した．

計測開始後，カメラからの連続するフレームをキャプチャし，差分間隔 Δk フレーム分の画像データをメモリに蓄積する．その後，取得フレームと蓄積した Δk フレーム前の画像との差分画像を取得フレーム毎に計算し，各時刻における顔表情変化量を算出する．

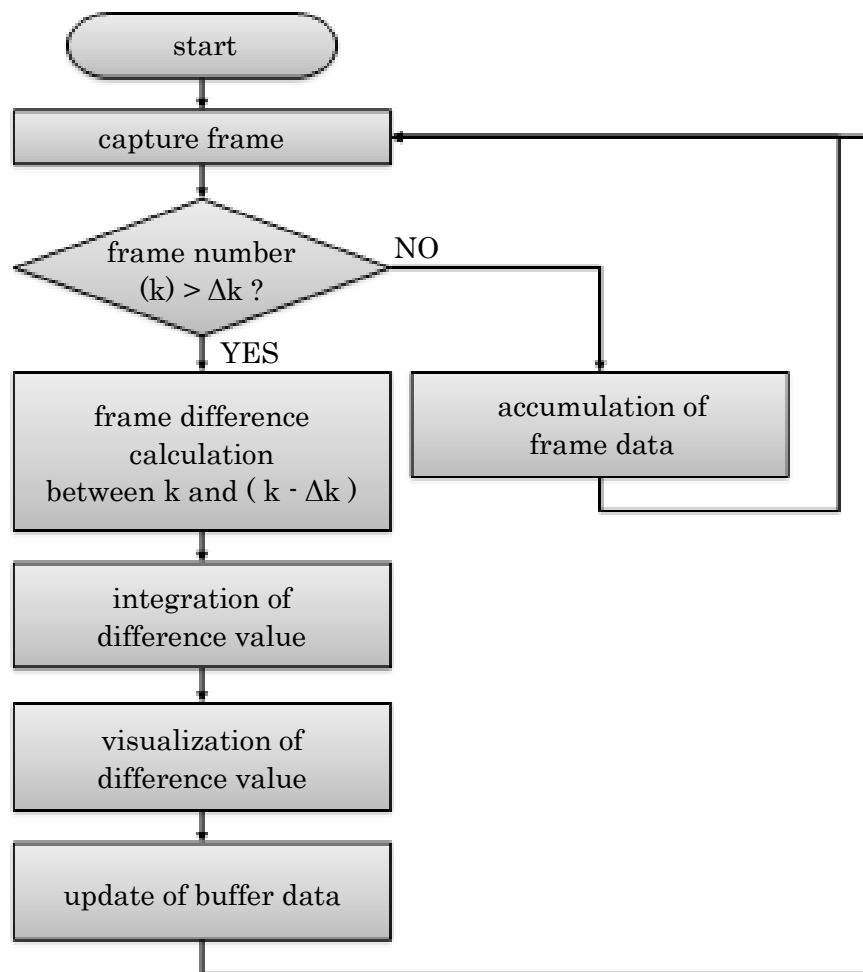


Fig. 3.2. Flow of face expression variation detect processing.

3.2.3 顔表情変化量の算出

式(2.1)に入力画像のフレーム間差分 $I_d(x, y, k)$ の定義を示す.

$$I_d(x, y, k) = |I(x, y, k) - I(x, y, k - \Delta k)| \quad (3.1)$$

ここで, $I(x, y, k)$ は座標 x, y , 時刻 k における入力画像の輝度値である. また, 顔表情の変化量を総合的に把握するために, 差分画像の輝度の平均値を算出する. 式(3.2)に顔表情変化量 $V(k)$ の定義を示す.

$$V(k) = \sum_{y=0}^{H-1} \sum_{x=0}^{W-1} I_d(x, y, k) / (W \cdot H) \quad (3.2)$$

ここで, W は画像の幅 (640 画素), H は画像の高さ (480 画素) である.

3.3 結果

3.3.1 画像処理結果

Fig. 3.3 に前節で説明した動画像処理の結果を示す. フレーム間差分による各画素の変化量を可視化するため, 差分画像 I_d の数値 (差分値の範囲 0~255) をレベル分けし, 入力画像に合成してカラー表示する. これにより, 顔の位置に応じた変化の強弱を視覚的に確認可能である. Table 3.1 に差分値に対するカラーの対応を示す.

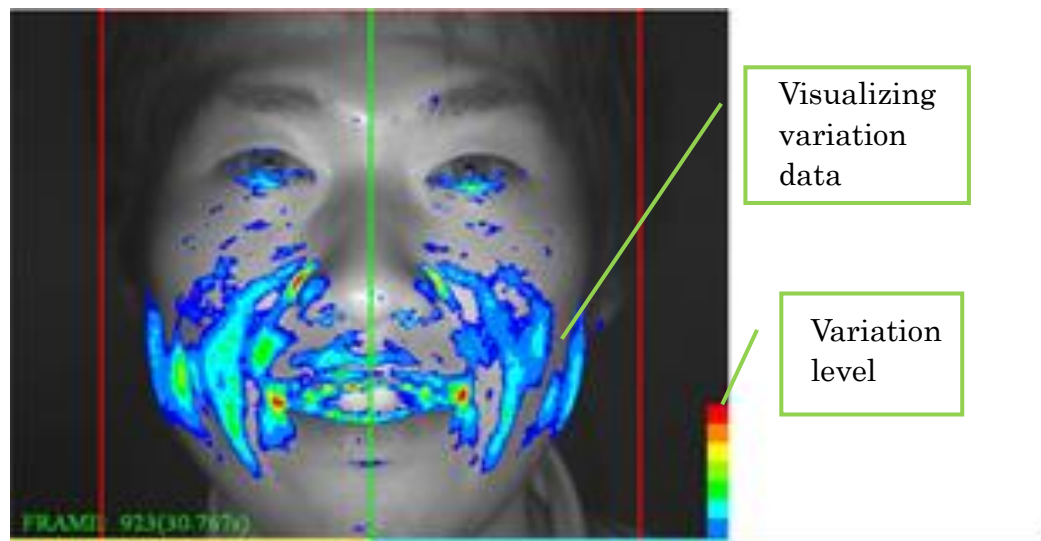


Fig. 3.3. Detection result of face expression variation.

Table 3.1. Color table of difference value.

	Blue	Cyan	Green	Green yellow	Yellow	Orange	Red
Difference value	10～ 14	15～ 21	22～29	30～36	37～43	44～50	51～ 255

3.3.2 健常者の計測結果

本計測装置を用いた基礎実験として、健常者における顔表情変化量を計測した。Fig. 3.4 に顔表情変化量の計測値を示す。表情変化を誘導する 3 つの表情パターンに対して、それぞれの表情変化に応じて大きなピークを確認できる。また、静止している時間においては変化量が小さく、TD は生じていない。

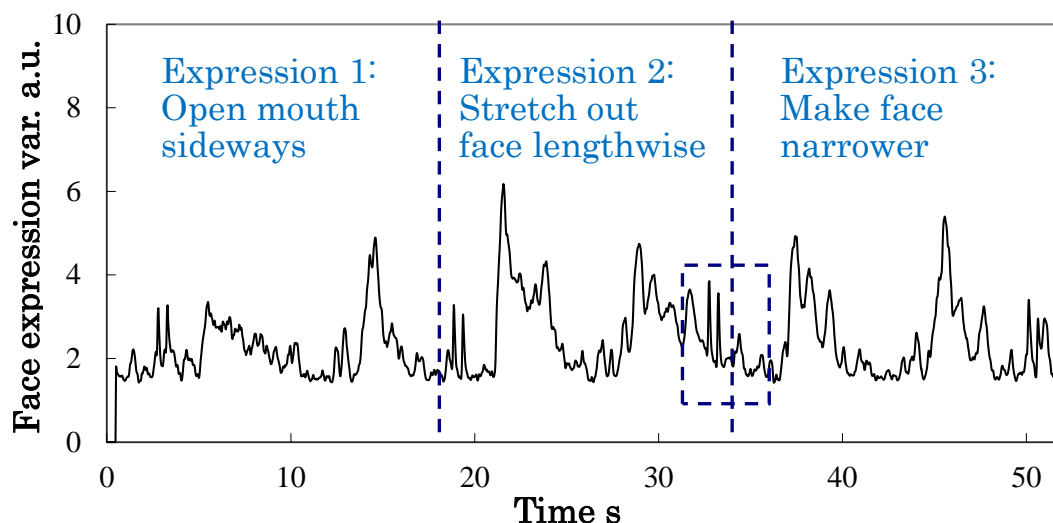
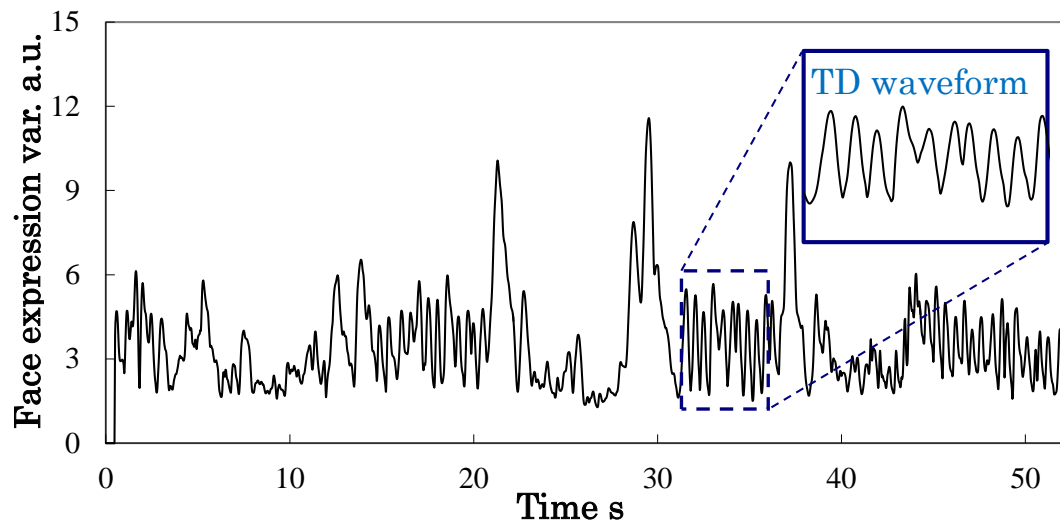


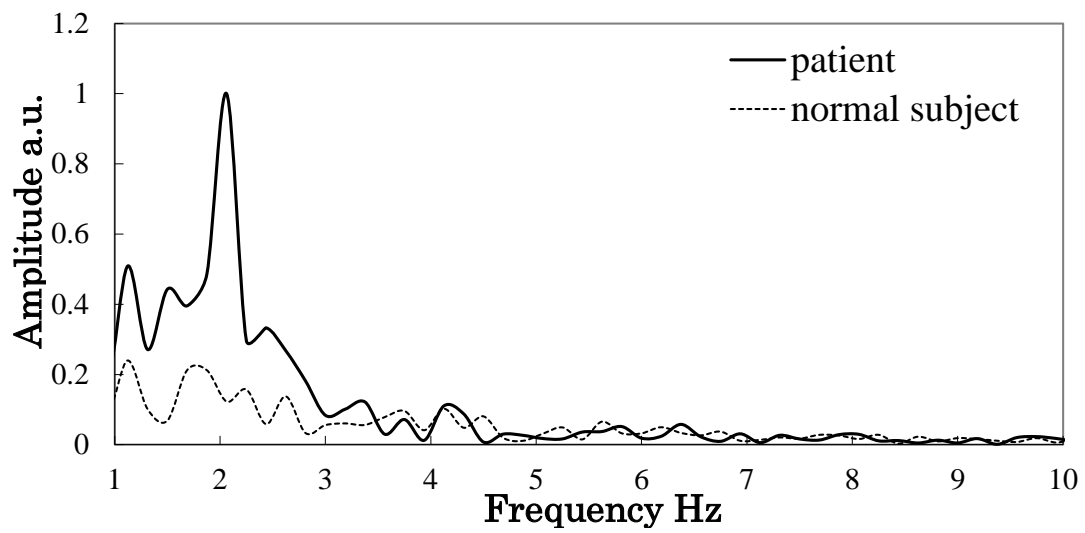
Fig. 3.4. Measurement result of face expression variation for normal subject.

3.3.3 統合失調症患者の計測結果

TD が認められた 1 名の統合失調症患者に対し、本計測装置を用いて顔表情変化量を計測した。なお、本研究は、実施に際し個人情報の保護ならびに倫理的配慮を行うとともに、長崎大学医学系倫理委員会にて承認を受けている。患者の計測では、撮影した動画像において TD 特有の周期的な変動を目視により確認した。Fig. 3.5(a)に計測値および TD 発生時の波形を示す。誘導動画アニメーションに対する顔表情の大きな変化量は健常者と同等といえるが、TD の変動に対して周期的な波形データが得られた。TD の変動が周期的であることに着目し、TD が発生した時間帯 (31～36 秒) の波形に対して離散フーリエ変換 (DFT) を計算することにより、周波数を確認した。その結果を Fig. 3.5(b)の実線に示す。TD の周波数特性がピークを持つ周波数は約 2 Hz であった。また、TD が生じていない健常者の波形に対する周波数特性を同図の点線に示す。Fig. 3.4 に示す健常者の計測データに対して、患者と同じ時間帯 (31～36 秒) の DFT を計算した結果である。健常者の波形では、そのような特徴がみられなかった。



(a) Face expression variation and confirmed TD waveform.



(b) Frequency characteristics of TD waveform.

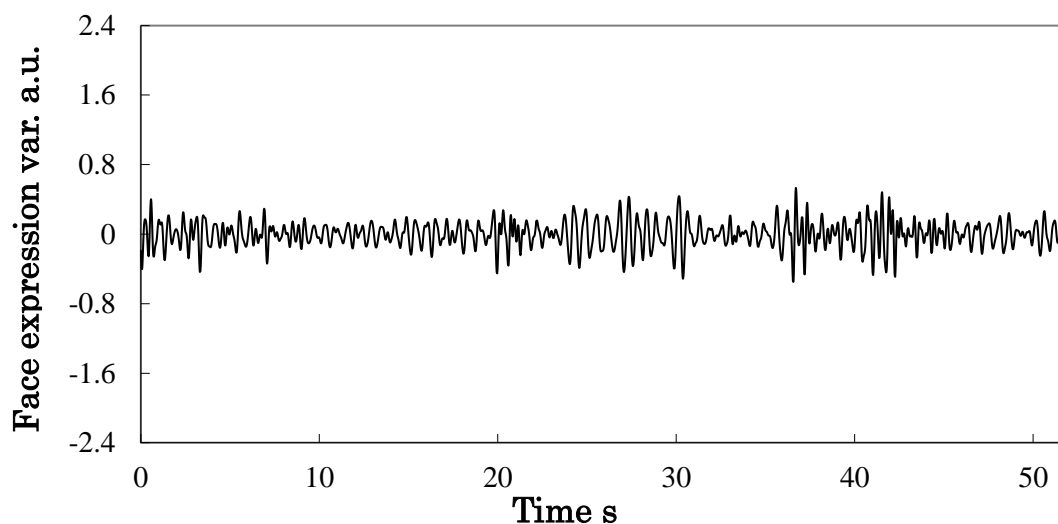
Fig. 3.5. Measurement result of face expression variation for patient.

3.3.4 TD の検出方法

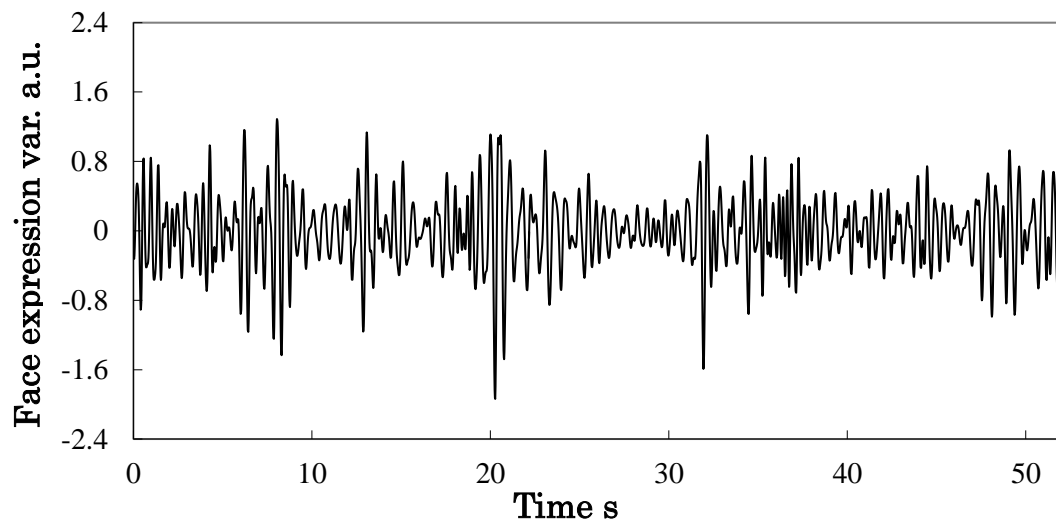
本節では、前節の周波数特性の結果を用いて、TD を検出する方法について説明する．計測値全体の波形では、誘導動画アニメーションによる顔表情の変化量が含まれる．そこで、バンドパスフィルタを用いて TD の周期的な波形の周波数成分のみを抽出する．フィルタ処理の方法として、顔表情変化量の DFT を計算し、周波数領域で所望の周波数領域以外をカットし、逆離散フーリエ変換 (IDFT) を計算する．本研究では、フィルタの低域遮断周波数を 1.5 Hz, 高域遮断周波数を 5 Hz と設定した．

3.3.5 TD の解析結果

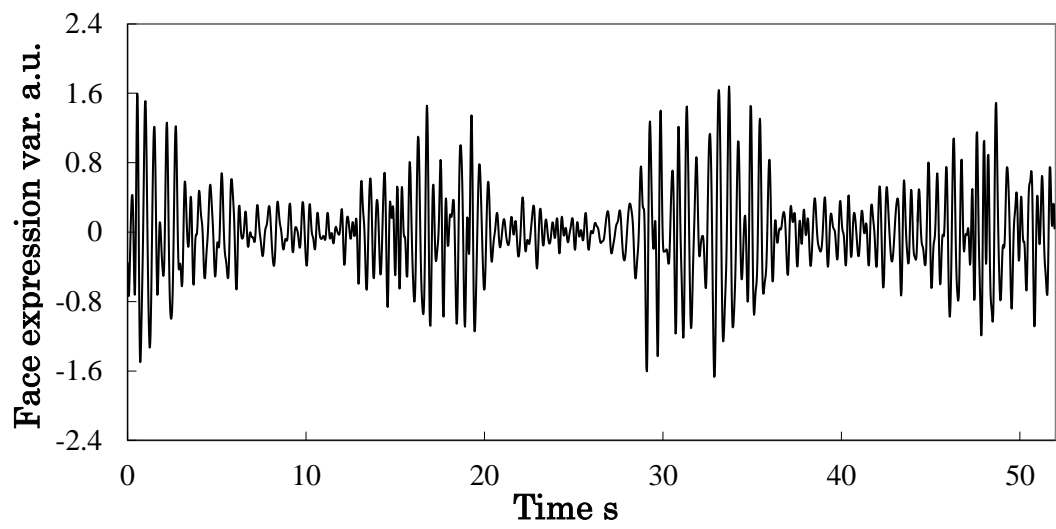
統合失調症患者に対し、計測開始から約 1 カ月おきに計 6 回の計測を実施した．Fig. 3.6(a)～(f)に顔表情変化量をバンドパスフィルタ処理した結果を示す．フィルタ処理により誘導動画アニメーションによる顔表情の大きな変化成分は抑えられ、TD の変化成分が強調されている．これにより、振幅の大きさから TD の発生頻度を確認できる．計測開始時の結果に対し、日数の経過とともに次第に振幅が大きい時間帯が増加している．



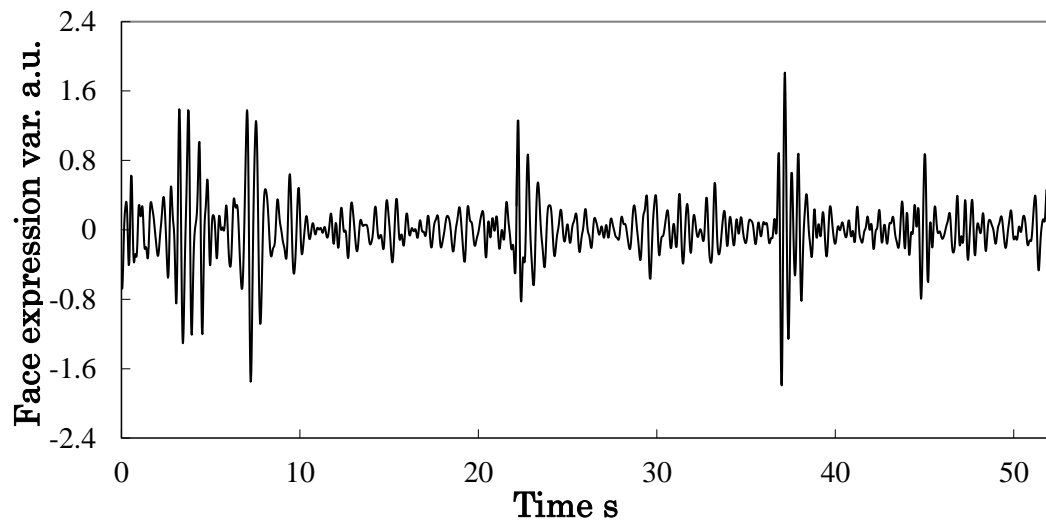
(a) Measurement start date.



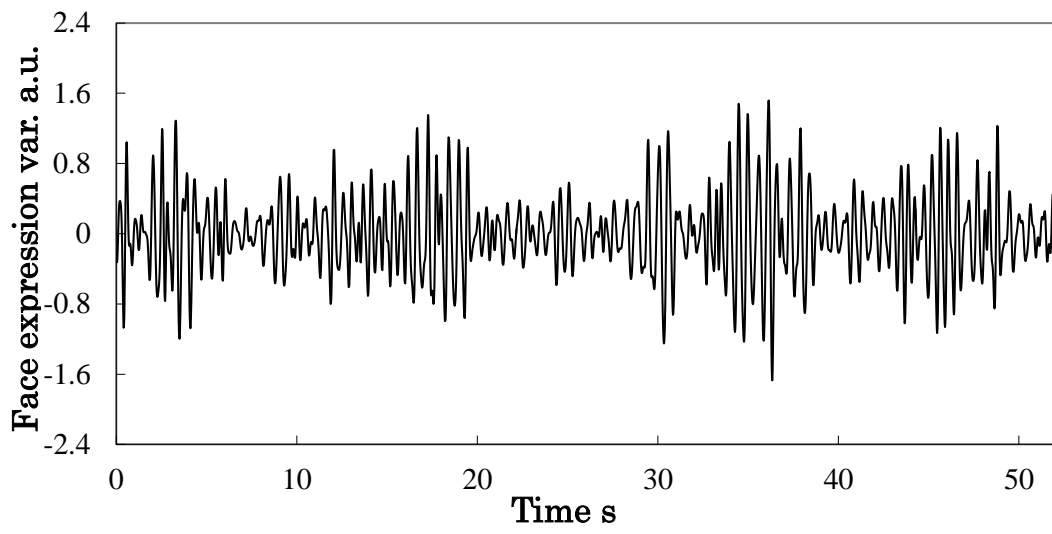
(b) 35 days later.



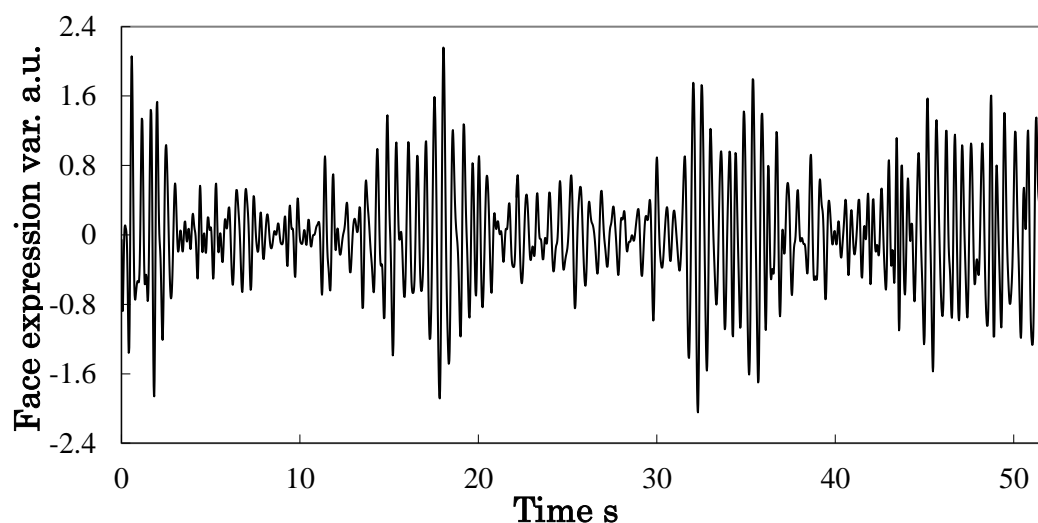
(c) 63 days later.



(d) 91 days later.



(e) 140 days later.



(f) 168 days later.

Fig. 3.6. TD Analysis results using band pass filter.

3.4 考察

実験結果を踏まえて、提案法の有用性について述べる．本章では、統合失調症患者の薬物療法において生じた TD の症状について、定量値の自動算出を試みた．患者の顔表情を撮影した動画像からフレーム間差分により顔表情変化量を計測した．顔表情変化量における TD の周波数特性に着目し、バンドパスフィルタを用いて TD の変化成分を強調する方法を提案した．計測中に被験者の頭が動いた場合、変化量として計測されるため結果に影響を受ける．ただし、頭の移動速度は TD と比較して遅く、変化量の大きさは微小である．さらに、TD は周期的な変化量を強調させるバンドパスフィルタにより、頭の動きによる変化量の影響は無視できるレベルとなる．

統合失調症患者の計測データにおいて、約 6 カ月間の時間経過に対する TD の顔表情変化量の推移を確認するため、各顔表情変化量のフィルタ処理後の絶対値の平均値を計算した．平均値は、各フレームにおける振幅の絶対値を全て加算し、全フレーム数で除算した値とする．Fig. 3.7 に顔表情変化量の絶対値の平均値の推移を示す．計測開始から増加傾向にあるが、91 日後に一度減少し、その後増加していることがわかる．計測期間の診断結果として、薬剤に対する症状の評価値および患者の自覚症状の明確な変化は確認されていない．しかし、計測開始から 3 カ月後に薬剤が変更されている．薬剤の変更に伴い、TD の顔表情変化量が増加した可能性が高いといえる．以上の結果より、本計測装置は、薬剤効果を評

価するための定量的な指標として精神医学診断における診断補助装置としての活用が期待される。ただし、計測の対象とした患者数が1名であり、薬剤の副作用とTDの症状についての明確な関連性を得るまでには至っていない。

今後、患者数および計測データ数を増やして検証していく必要があると考えられる。また、精神医学診断における臨床への応用に向けて、より詳細な精神症状の把握や薬物療法の影響について評価することが必要である。

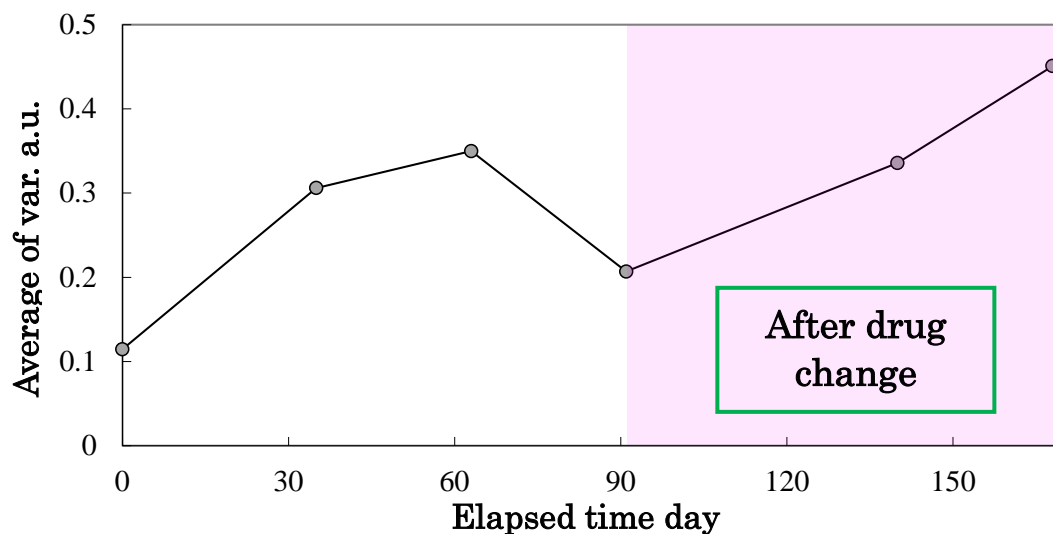


Fig. 3.7. Average values of variation in elapsed time.

3.5 まとめ

非侵襲的生体計測装置を用いた顔表情計測機能を開発し、統合失調症患者に対する計測データから、顔表情変化を定量的に評価する方法について提案し、以下の結論を得た。

- (1) 生体計測装置において、カメラで撮影した動画像を用いた顔表情計測機能と、モニタ上に顔表情変化を誘導するための動画を表示する制御機能を開発した。
- (2) TDが認められた統合失調症患者の計測値に対し、バンドパスフィルタを用いてTDの変化成分を抽出することにより、TDの定量的な指標を自動抽出する方法を示した。これにより、医師の診断を支援できる定量的なデータを示すことができた。

第4章 眼球運動計測

4.1 まえがき

多くの神経学的徴候や精神状態を反映する生理学的特徴として、古くから一定の知見が得られている指標の一つに眼球運動がある[19]. 眼球運動は、サッケード(saccade:saccadic eye movement)と滑動性追跡眼球運動(SPEM: smooth pursuit eye movement)に大別される. 前者は視覚対象を網膜の中心窩に捉えるための速い眼球運動で、後者は動く対象を網膜の中心窩に捉え続けるためのゆっくりした眼球運動である. SPEMの計測において、振り子のようにゆっくりと左右に単振動を繰り返す視標を追視させたとき、滑らかな眼球の動きにサッケードが混入することが知られている[40]. このサッケードには大きく分けて、補償性と侵入性の2種類がある. 補償性サッケードは視標の動きと眼の動きのずれを補うために生じ、侵入性サッケードは視標よりも眼の動きの方が先回りするときに生じる. さらに、統合失調症や統合失調感情障害患者では、健常者や躁うつ病患者、性格障害患者に比べてサッケードが多く混入することが報告されている[24]. このSPEMの異常は、これらの疾患に共通してみられる注意機能の障害を反映すると考えられている. これらの知見から、サッケードの発生回数を自動抽出できれば、統合失調症の診断において有用であるといえる.

眼球運動の計測方法として、EOG法やコイル付コンタクトレンズを用いるサーチコイル法が知られている[25]~[27]. これらの計測方法は、接触方式のため、患者への負担が大きい. 近年、カメラ撮影による非接触な計測方法として、強膜反射法、近赤外光を利用した角膜反射法などが提案されている[41][42]. これらのカメラ撮影による一般的な装置構成では、顔の正面にカメラを設置するため、患者に撮影されていることを意識させてしまい、カメラをモニタ近傍に設置して撮影する場合は厳密には患者の正面の顔を撮影することができないことから、患者の自然な眼の動きを撮影できない可能性がある. また、精神医学診断装置向けに開発された計測装置[32]も報告されているが、患者を対象とした検証までには至っていない.

本章では、精神疾患の診断支援を目的として、医師が診断基準としている視覚情報の中で眼球運動に着目し、角膜反射法[42]による眼球運動計測機能と、刺激掲示としてモニタ上に視標を動かす制御機能を有する、非侵襲的眼球運動計測装置を提案する. 本計測装置は、精神科医が診断する見た目の評価に近づけるため、患者が撮影されていることを意識することなく、正面の顔を撮影できる装置構成とした. さらに、画像処理による計測データから、サッケードの発生回数を抽出する方法を提案する. 本計測装置を用いて、統合失調症

患者を対象に SPEM を計測した結果、3 名の患者においてサッケードを確認した。視標の動作指令に対する眼球運動の速度解析を行い、眼球運動の追従性を評価するとともに、サッケードの発生回数の自動抽出についての可能性を示す。

4.2 方法

4.2.1 キャリブレーション

被験者が注視しているモニタの位置と、撮影画像における視線方向の検出値を関連付けるためのキャリブレーションについて説明する。画像処理による視線方向の検出方法については、4.2.4 節で説明する。Fig. 4.1 にキャリブレーションの流れを示す。計測者が画面操作からキャリブレーションプログラムを実行する。本プログラムでは、実行を開始後、被験者が見ているモニタに視標を表示する。視標は、モニタの左端、右端の順にそれぞれ 4 秒間表示する。被験者に視標を注視してもらい、そのときの撮影画像から右眼および左眼の視線方向を検出する。視線方向の検出処理は、全ての取得フレームに対して実行し、4 秒（120 フレーム）分の検出値を平均する。検出結果は、PC の記憶領域に保持しておき、計測データの正規化に適用する。計測データの正規化については、4.2.5 節で説明する。以上の手順により、視標の位置と視線方向の計測値を対応させることが可能となる。

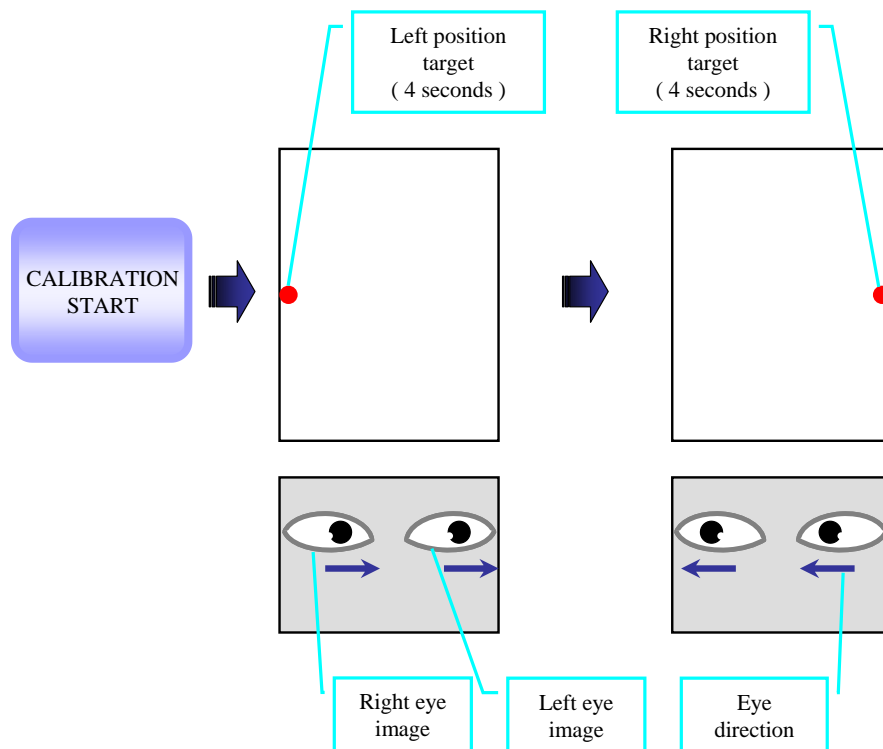


Fig. 4.1. Flow of the calibration : Target position displayed on the monitor and eye direction detected by image processing.

4.2.2 SPEM の計測

本研究では、モニタに表示する視標を左右に単振動させることにより SPEM を計測する。Fig. 4.2 に SPEM 計測における視標の動作を示す。モニタの左端を表示開始位置とし、右方向へ移動し、右端で折り返して左方向へ移動する。以下では、フレームレート（周期 $T = 0.033$ s）でサンプリングした離散時間システムとし、離散時刻を $k = 0, 1, 2, \dots$ で表す。式(4.1)に視標の時間に対する変位を示す。

$$X_t(k) = A_t \cdot \cos(2\pi \cdot f_t \cdot k \cdot T) \dots\dots\dots (4.1)$$

ここで、 X_t は変位、 A_t は振幅、 f_t は周波数であり、座標系は、モニタ中央の位置を原点に左方向を正方向と定義する。また、周波数 f_t は、0.4Hz と設定する。計測時間は 30 秒とし、被験者が左右に振動する視標を注視したときの視線方向を計測する。このとき、眼球の回転角度は、モニタの幅およびモニタと被験者との距離の関係から ± 10 度程度の範囲となる。計測データの検証において、視標の変位と視線方向の比較のため、式(4.1)を振幅 A_t で

正規化した変位量を取り扱うものとする．式(4.2)に正規化した視標の変位を示す．

$$\overline{X}_t(k) = X_t(k) / A_t = \cos(2\pi \cdot f_t \cdot k \cdot T) \dots \dots \dots (4.2)$$

また，視線方向の計測データは，4.2.5 節で説明する．

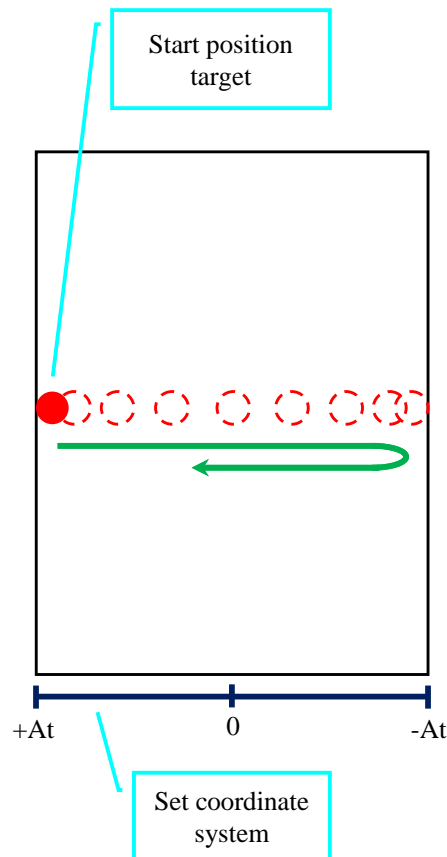


Fig. 4.2. Target motion in SPEM measurement.

4.2.3 視線方向検出の基本原則

角膜反射法を用いた視線方向の検出方法は，従来から多数報告されている[42]．角膜反射法では，近赤外光が眼の角膜表面で反射した明るく小さな像（角膜反射像）および瞳孔の位置を画像処理により抽出する．角膜反射像の位置は，眼球の移動量に関わらず一定となることから，角膜反射像を基点に瞳孔中心までの相対位置を計算することで，視線方向を検出できる．ただし，顔の位置が前後に移動する場合，視線方向の誤差が生じる．顔の動きを抑制するため，本計測では，被験者にとっ手を掴んでもらう．これにより，計測タスク時には顔の位置は概ね変化しないものと想定している．

4.2.4 画像処理の概要

Fig.4.3 に角膜反射像および瞳孔の位置を検出する画像処理の流れを示す．まず，撮影した被験者の画像から眼の領域を検出する方法について説明する．入力画像の大きさは 640×480 画素であり，座標系は画像の左上を原点とする．本研究では，眼の領域を特定するための特徴量として，垂直方向の輝度勾配から得られるエッジを利用する．式(4.3)に入力画像 $I(x, y)$ からエッジを計算する式を示す．

$$I_e(x, y) = \sum_{n=-1}^1 (I(x+n, y-1) - I(x+n, y+1)) \dots\dots\dots (4.3)$$

ここで，勾配の方向を区別するため， I_e の値から，式(4.4)に正，式(4.5)に負，および式(4.6)に絶対値のエッジ画像を定義する．

$$I_e^{(+)}(x, y) = \begin{cases} I_e(x, y) & I_e(x, y) \geq 0 \\ 0 & I_e(x, y) < 0 \end{cases} \dots\dots\dots (4.4)$$

$$I_e^{(-)}(x, y) = \begin{cases} -I_e(x, y) & I_e(x, y) \leq 0 \\ 0 & I_e(x, y) > 0 \end{cases} \dots\dots\dots (4.5)$$

$$I_e^{(\pm)}(x, y) = |I_e(x, y)| \dots\dots\dots (4.6)$$

エッジ画像を用いて，以下のステップで領域を絞り込み，眼の領域を検出する．

(1) 両眼の領域

両眼の垂直方向の位置を検出する．眼の領域において，上瞼と眼の境界に強いエッジが生じることに着目し， $I_e^{(+)}$ を水平方向に積算した分布から境界の位置を検出する．式(4.7)

に $I_e^{(+)}$ の積算分布を示す．

$$S_e^{(+)}(y) = \sum_{x=0}^{W-1} I_e^{(+)}(x, y) \dots\dots\dots (4.7)$$

ここで， W は画像の水平方向の画素数である． $S_e^{(+)}$ の最大値を両眼の垂直方向の位置として検出する．また，両眼の領域の大きさは固定のパラメータとし，検出した位置から上側 60 画素，下側 140 画素とする．

(2) 両眼の中間位置

両眼を含む領域から左右の眼を検出するために，両眼の水平方向の中間位置を検出する．ここでは，全てのエッジ成分を考慮し， $I_e^{(\pm)}$ を垂直方向に積算した分布を求める．式(4.8)に積算分布を示す．

$$S_e^{(\pm)}(x) = \sum_{y=Y_t}^{Y_b} I_e^{(\pm)}(x, y) \dots\dots\dots (4.8)$$

ここで， Y_t ， Y_b は，それぞれ両眼の領域の上側および下側の位置である． $S_e^{(\pm)}$ は，左右の

眼の位置にピークを有する分布となり、ピークの谷の位置を中間位置として検出する．中間位置の検出方法には、判別分析法 [43]を用いた．

(3) 水平方向の眼の領域

左右の眼の中心位置を検出する． $S_e^{(\pm)}$ において、中間位置から左側の最大値を右眼、右側の最大値を左眼の水平方向の中心位置とする．眼の領域の幅は固定パラメータとし、それぞれの中心位置から左右 100 画素とする．

(4) 上瞼の位置

垂直方向について、詳細な眼の領域を検出する．眼の開閉による大きさの変動を考慮し、上瞼および下瞼の位置を求める．眼の内部領域に比べ、周囲の肌領域の方が明るいことに着目し、上瞼の検出には $I_e^{(+)}$ 、下瞼の検出には $I_e^{(-)}$ を用いる．上瞼の検出は、(1) 両眼の領域と同様に、 $I_e^{(+)}$ の水平方向の積算分布を求める．ただし、積算する範囲は、(3) 水平方向の眼の領域で求めた左右の眼の範囲とする．左右独立に積算分布を求め、それぞれの最大値を上瞼の位置とする．

(5) 下瞼の位置

下瞼の検出は、左右の眼の領域に対し、 $I_e^{(-)}$ の水平方向の積算分布を求める．左右それぞれの最大値を下瞼の位置とする．

(6) 眼の領域の高さ

(4) 上瞼の位置および (5) 下瞼の位置で挟まれた領域を眼の領域の高さとする．

次に、角膜反射像および瞳孔位置の検出について説明する．

(7) 角膜反射像の位置

角膜反射像は、眼の領域の画像中で明るく写る領域である．入力画像から左右の眼の領域を切り出し、それぞれの領域で輝度が高い領域を検出するため 2 値化する．2 値化のしきい値はヒストグラムを用いて決定する．角膜反射像の面積は変動が小さいことに着目し、ヒストグラムの最大輝度値から輝度の小さい方へ画素数の積算値を求め、面積のしきい値を超えたときの輝度値を 2 値化のしきい値とする．本研究では、面積のしきい値を 10 画素と設定した．また、角膜反射像の位置は、2 値化した領域を囲む最小矩形の中心位置とする．以下では、左右の眼に対して独立に扱うものとし、角膜反射像の位置を (X_c, Y_c) で表す．

(8) 瞳孔の位置

瞳孔は、眼の領域の画像中で暗く写る領域である．本計測方法のような近赤外光の撮影画像では、瞳孔のコントラストが高く、瞳孔の面積もまつげなどの暗い領域に対して大きいため、2 値化処理で十分な精度が得られる [44]．ただし、まつげや瞼で瞳孔の上側が隠れる場合、瞳孔の重心位置が垂直方向に変動するため、誤差が大きくなる．そこで、本研究では、計測対象を水平方向の眼球運動に限定する．これにより、まつげや瞼での瞳孔の隠れによる計測誤差は小さくなると考えられる．入力画像から左右の眼の領域を切り出し、それぞれの領域で輝度が低い領域を検出するため 2 値化する．角膜反射像と同様に、2 値化のしきい値はヒストグラムを用いて決定する．ヒストグラムの最小輝度値から輝度の

きい方へ画素数の積算値を求め、面積のしきい値を超えたときの輝度値を2値化のしきい値とする。本研究では、面積のしきい値を300画素と設定した。また、瞳孔の位置は、2値化した領域を囲む最小矩形の中心位置とする。以下では、左右の眼に対して独立に扱うものとし、瞳孔の位置を (X_p, Y_p) で表す。

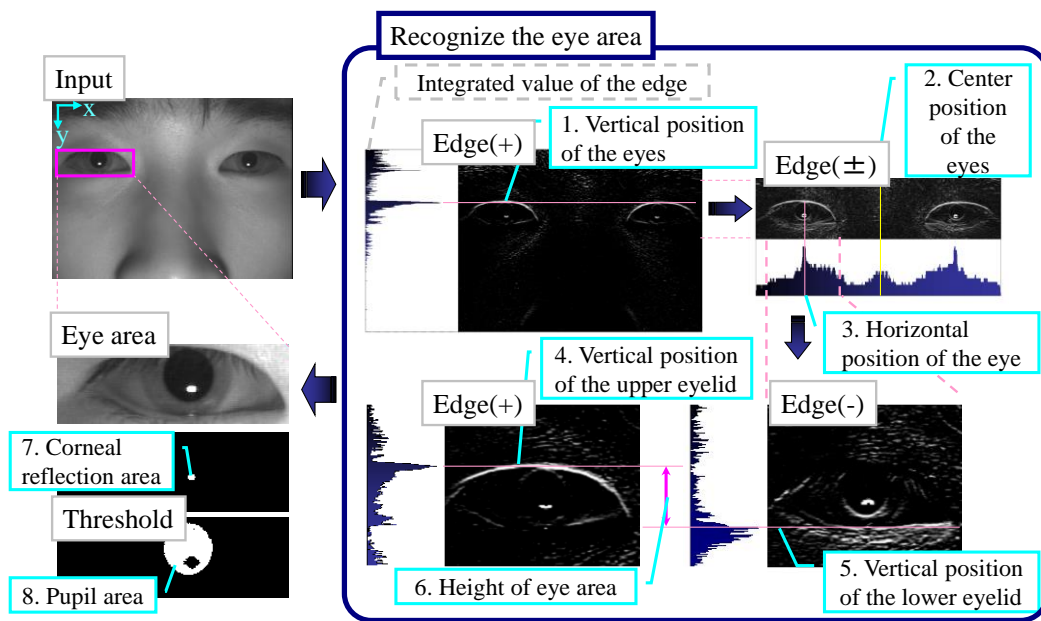


Fig. 4.3. Flow of eye direction detect processing.

4.2.5 視線方向の定義

画像処理で検出した角膜反射像および瞳孔の位置を用いて視線方向を定義する。式(4.9)に離散時間システムにおける視線方向の計測データの定義を示す。

$$\begin{aligned} X_e(k) &= X_p(k) - X_c(k) \\ Y_e(k) &= Y_p(k) - Y_c(k) \end{aligned} \quad \dots\dots\dots (4.9)$$

ただし、本研究では、水平方向の眼球運動を対象とし、以下では X_e のみを用いる。次に、計測データの正規化について説明する。4.2.1節で述べたキャリブレーションで得られる計測データを用いて基準方向および振幅を定義する。式(4.10)に基準方向および振幅の定義を示す。

$$\begin{aligned} C_e &= (X_e^{(L)} + X_e^{(R)})/2 \\ A_e &= (X_e^{(L)} - X_e^{(R)})/2 \end{aligned} \dots\dots\dots (4.10)$$

ここで、 C_e は基準方向、 A_e は振幅、 $X_e^{(L)}$ はモニタ左端を注視したときの変位、 $X_e^{(R)}$ はモニタ右端を注視したときの変位である．式(11)に正規化した計測データの変位を示す．

$$\overline{X_e}(k) = (X_e(k) - C_e) / A_e \dots\dots\dots (4.11)$$

4.2.6 アーチファクトの回避

前節までに説明した画像処理は、瞳孔や角膜反射像が見えている状態においてそれらを検出できる．しかし、瞬目による遮蔽が生じた場合、まつげの位置を瞳孔として、また瞼の位置を角膜反射像として誤検出するアーチファクトが生じる．これらは計測データのノイズとなるためアーチファクトを回避する必要がある．画像処理により上下の瞼の位置を検出し、眼の領域の高さを算出でき、瞬目時の眼の領域の高さは 0 に近づくことから、眼の領域の高さに対するしきい処理により瞬目を検出する．瞬目のしきい値を 36 画素と設定し、眼の領域の高さが 36 画素以下となる場合には、視線方向の検出を行わないこととした．

4.3 結果

4.3.1 画像処理結果

Fig. 4.4 に前節で説明した画像処理の結果を示す。矩形の枠が検出した眼の領域、丸印の中心が角膜反射像の位置、+印の中心が瞳孔の位置を表す。

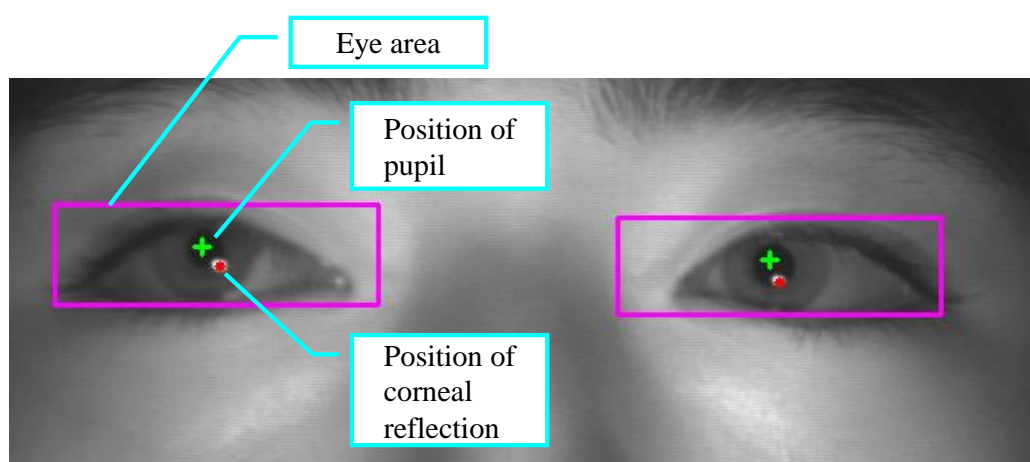


Fig. 4.4. result of eye direction.

4.3.2 SPEM の計測結果

本計測装置を用いて、健常者 15 名に対して眼球運動の計測を行った。その中の 1 名について、Fig.4.5(a)に右眼、Fig.4.5(b)に左眼の視線方向の計測値を示す。4.2.2 節で述べた視標の変位に対し、4.2.5 節で述べた視線方向を表す変位が追従していることがわかる。また、顔の前後の移動について、被験者に取っ手を掴んでもらうことで、計測中において 3cm（誤差約 0.4 度）以上の大きな移動はなかった。よって、計測結果への影響は小さいと考えられる。次に、計測精度について、静止している視標を注視したときの誤差を示す。キャリブレーションにおいて、視標を注視しているときの計測データから、左右それぞれ 3 秒間の平均誤差を算出した結果、約 0.4 画素であった。実際の視線角度の振幅が約 ± 10 度、計測した撮影画像の視線方向の振幅が ± 4 画素であることから、平均誤差の角度換算値は 1 度程度となる。一方、SPEM の計測では、動いている視標を追跡するため、被験者の追跡運動能力の影響がある。そのため、1 度より大きな誤差が生じる場合がある。

4.3.3 統合失調症患者に対する計測結果

統合失調症患者4名に対して本計測装置を用いた眼球運動の計測を実施した。以下では、4名の患者を患者A～患者Dと記す。患者および健常者の計測データを比較し、視標に対する眼球運動の追従性について検証する。評価方法として、視標の動作指令を正解値としたときの視線方向の誤差を定義し、比較する。誤差は、変位および速度の2つの量について検討する。式(4.12)に変位誤差の定義を示す。

$$E_p(k) = \left| \overline{X_e}(k) - \overline{X_t}(k) \right| \dots\dots\dots (4.12)$$

また、式(4.13)に速度誤差の定義を示す。

$$E_v(k) = \left| \overline{V_e}(k) - \overline{V_t}(k) \right| \dots\dots\dots (4.13)$$

ここで、速度 $\overline{V_t}$ 、 $\overline{V_e}$ は、変位 $\overline{X_t}$ 、 $\overline{X_e}$ を中央差分で近似し、式(4.14)、式(4.15)で定義する。

$$\overline{V_t}(k) = \frac{\overline{X_t}(k+1) - \overline{X_t}(k-1)}{2T} \dots\dots\dots (4.14)$$

$$\overline{V_e}(k) = \frac{\overline{X_e}(k+1) - \overline{X_e}(k-1)}{2T} \dots\dots\dots (4.15)$$

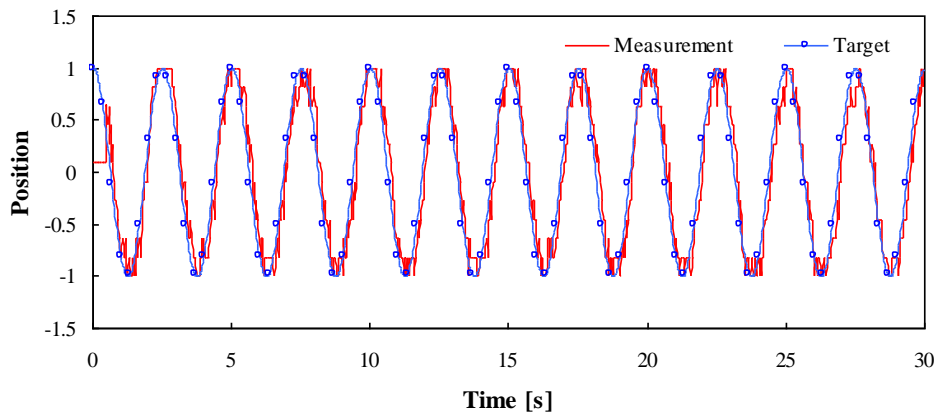
患者および健常者の計測データに対し、変位誤差 E_p 、速度誤差 E_v を計算して評価する。

患者Aと健常者における変位誤差 E_p 、速度誤差 E_v の結果をそれぞれFig. 4.6(a)と(b)に示す。

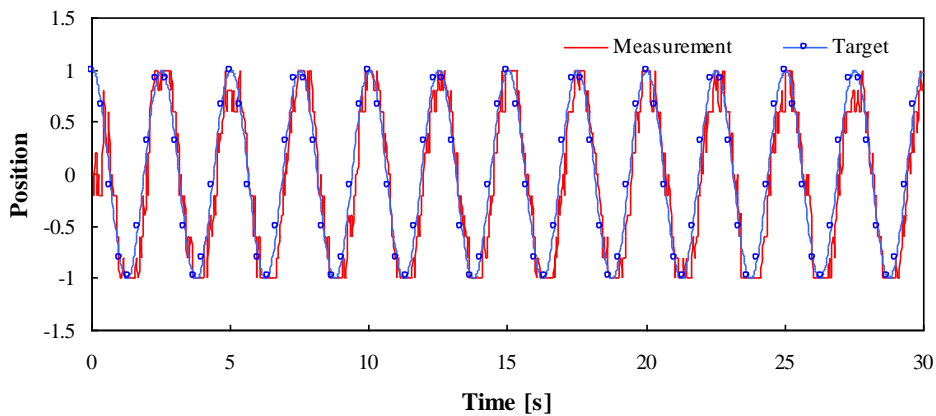
E_p 、 E_v ともに、健常者のデータが一定範囲に収まっているのに対し、患者の例では、数ヵ所において大きなピークが生じていることがわかる。次に、健常者15名、患者4名の計測データに対し、 E_p 、 E_v の平均値および最大ピーク値を統計量として計算した結果を示す。Fig. 4.7(a)に、Fig. 4.7(b)に E_v の統計量を2次元空間で表した結果を示す。図中の丸印は健常者、三角印は患者の数値を示す。 E_p 、 E_v ともに健常者のデータ群に対して、

患者A、患者B、患者Cの数値が高い位置にあることがわかる。また、患者Dについては、健常者に近い数値となった。Table 4.1に健常者および患者の統計量を示す。健常者の数値は、15名分の平均値であり、波括弧内は、変位誤差と速度誤差の角度換算値である。換算値は、モニタの幅およびモニタと被験者との距離の関係から求まる角度の振幅(約±10度)から算出した。また、健常者の角括弧内は、標準偏差値であり、患者の丸括弧内は、健常者の分布が正規分布と仮定したときの、患者の数値以上となる確率P値である。患者Dをのぞき、患者のP値が非常に小さくなった。さらに、健常者と患者の E_p の平均値に対して、

分散が異なるときの t 検定を行った結果, t 値が -3.24 となり, 有意水準 5% の両側境界値の負値 -3.18 より小さくなった. よって, 健常者と患者の E_p の平均値は, 有意水準 5% で有意差があるといえる. 以上の結果により, 健常者に対して患者の誤差が大きくなる傾向にあり, 本眼球運動計測装置により, 患者は視標の動作に対する追従性に乏しいという定量的な結果を得ることができた.



(a) Right eye position



(b) Left eye position

Fig. 4.5. Target position and eye movement measurement results.

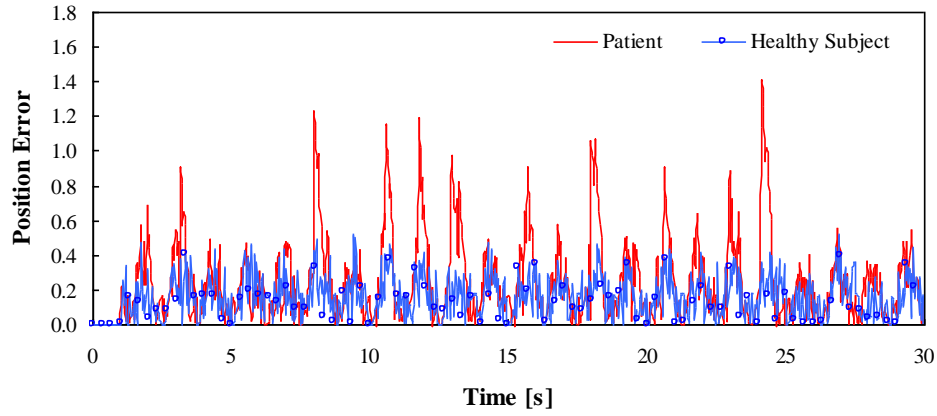
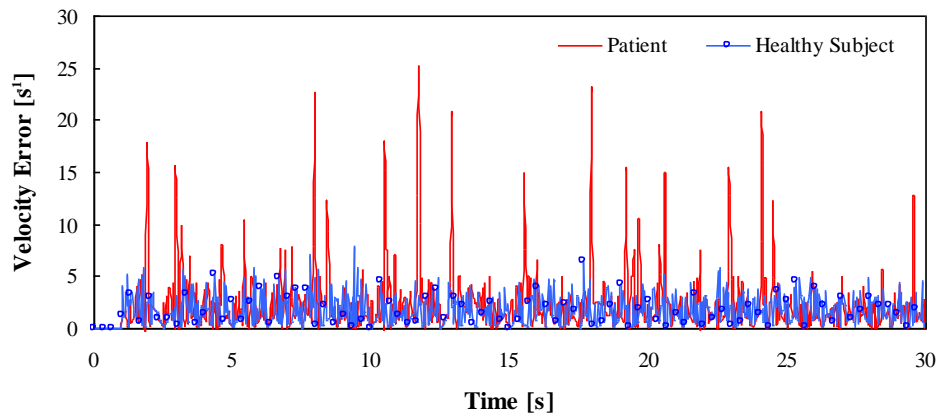
(a) Position Error E_p (b) Velocity Error E_v

Fig. 4.6. Error values comparison between patient A and healthy subject.

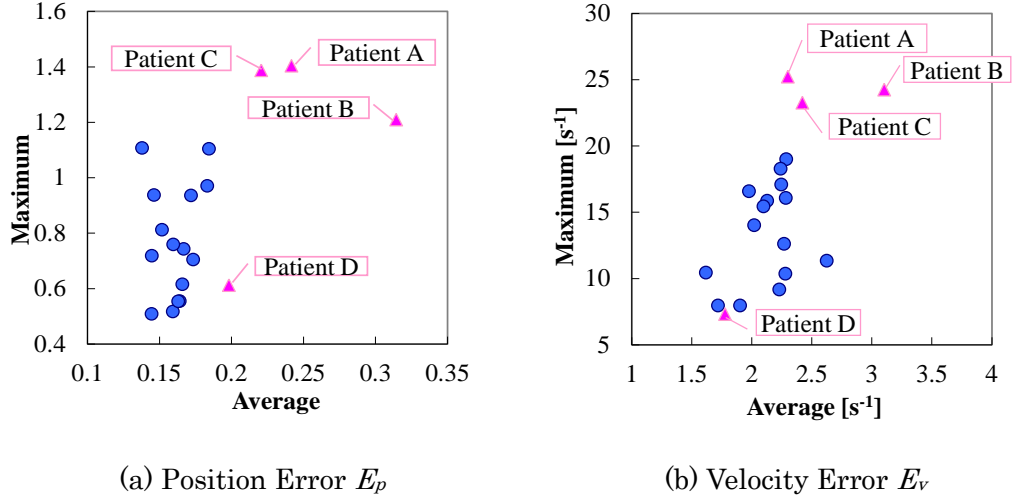


Fig. 4.7. Errors of patients and healthy subjects.

Table 4.1. Error statistics.

	Average of E_p	Max of E_p	Average of E_v	Max of E_v
Healthy subjects	0.16 {1.6 deg} [0.01]	0.77 {7.7 deg} [0.20]	2.13 {21.3 deg/s} [0.24]	13.48 {134.8 deg/s} [3.62]
Patient A	0.24 {2.4 deg} ($1.54 \times 10^{-7}\%$)	1.40 {14 deg} ($6.27 \times 10^{-2}\%$)	2.30 {23 deg/s} ($2.40 \times 10\%$)	25.22 {252.2 deg/s} ($5.83 \times 10^{-2}\%$)
Patient B	0.31 {3.1 deg} ($<1.00 \times 10^{-8}\%$)	1.21 {12.1 deg} (1.26%)	3.10 {31 deg/s} ($3.13 \times 10^{-3}\%$)	24.25 {242.5 deg/s} ($1.46 \times 10^{-1}\%$)
Patient C	0.22 {2.2 deg} ($5.91 \times 10^{-4}\%$)	1.39 {13.9 deg} ($8.38 \times 10^{-2}\%$)	2.42 {24.2 deg/s} (1.15%)	23.27 {232.7 deg/s} ($3.42 \times 10^{-1}\%$)
Patient D	0.20 {2 deg} ($3.19 \times 10^{-1}\%$)	0.61 {6.1 deg} (7.88%)	1.77 {17.7 deg/s} (9.25%)	7.32 {73.2 deg/s} (9.56%)

4.3.4 サッケードの検出方法

前節では、視標の動作に対する追従性を定量化する方法について示した．本節では、サッケード現象について検討する．サッケードは、SPEM の過程で生じる急速な眼球運動であり、前節の E_p 、 E_v ではサッケード以外のずれも含まれるため特定が困難である．本節では、医学的知見により、撮影画像を目視で確認した患者特有のサッケードパターンに基づき、その自動検出方法について検討した結果を示す．目視確認で得られたサッケードの動きは、視標よりも先に行き過ぎて戻るサッケードとして特徴付けられる．したがって、前節の速度誤差 E_v から、視標とは逆向きの速度成分のみを抽出し、パターンを特定する．まず、計測ノイズの影響を抑えるため、計測データに対して移動平均を算出する．式(4.16)に移動平均の計算を示す．

$$\overline{\overline{X_e}}(k) = \sum_{n=k-(N-1)/2}^N \overline{X_e}(n) / N \quad \dots\dots\dots (4.16)$$

ここで、 N は加算数であり、本研究では、 $N=5$ とした．次に逆向き速度を抽出するため、視標の速度 $\overline{V_t}$ および計測データの速度 $\overline{V_e}$ からマスクを定義する．式(4.17)に逆向き速度のマスク関数を示す．

$$\delta_v(k) = \begin{cases} 1 & \overline{V_e}(k) \cdot \overline{V_t}(k) < 0 \\ 0 & \overline{V_e}(k) \cdot \overline{V_t}(k) \geq 0 \end{cases} \quad \dots\dots\dots (4.17)$$

式(4.16) ， 式(4.17)を用いて逆向き速度誤差を算出する．式(4.18)に逆向き速度を示す．

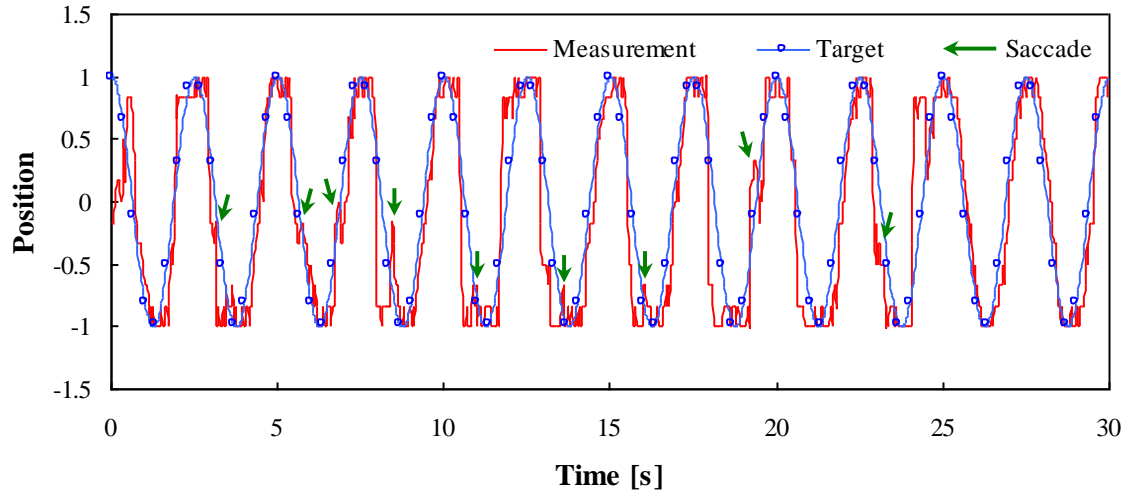
$$\overline{E_v}(k) = \left| \overline{V_e}(k) - \overline{V_t}(k) \right| \cdot \delta_v(k) \quad \dots\dots\dots (4.18)$$

ここで、速度 $\overline{V_e}$ は、移動平均した変位 $\overline{\overline{X_e}}$ を中央差分で近似し、式(4.19)で定義する．

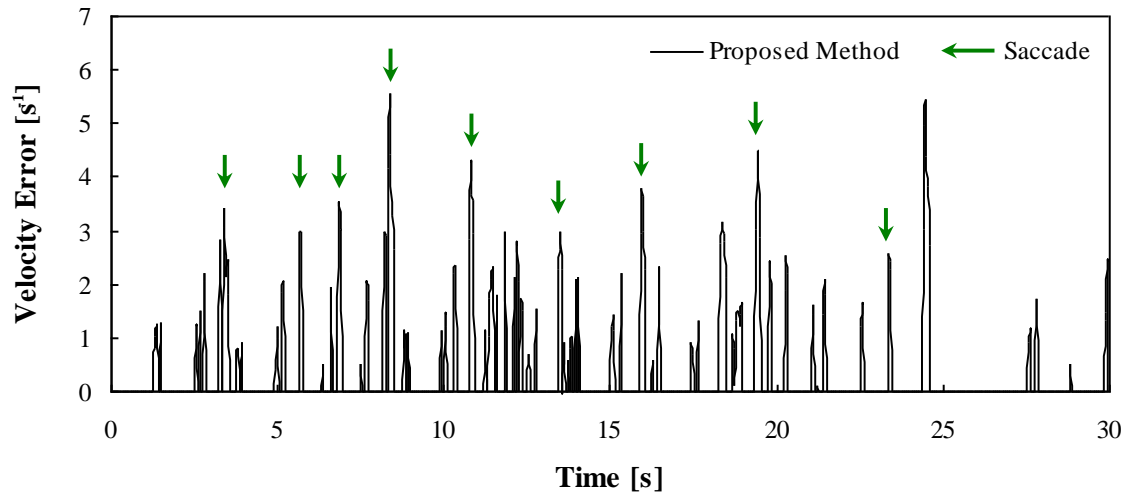
$$\overline{V_e}(k) = \frac{\overline{\overline{X_e}}(k+1) - \overline{\overline{X_e}}(k-1)}{2T} \quad \dots\dots\dots (4.19)$$

目視によりサッケードを確認できた患者の計測データに対し、逆向き速度誤差 $\overline{E_v}$ を計算し、目視確認結果と比較する．Fig. 4.8～Fig.11 に患者 4 名の計測データに対する解析結果を示す．それぞれ、(a)は視線方向の計測値およびサッケードの目視確認結果、(b)は $\overline{E_v}$ の計算結果である．また、矢印で示す時刻は、目視によりサッケードを確認した時刻である．患者 A

の例では、目視で確認された 9 カ所のサッケードに対し、 $\overline{E_v}$ において強いピークを得ることがわかる．同様に、患者 B、患者 C の例においてもそれぞれ 2 カ所、5 カ所に対して強いピークを得た．また、患者 D は、目視でサッケードが確認されなかった．サッケードの検出においても、 $\overline{E_v}$ の値でピークは生じているが、最大 2.26 の低い値に収まっていることがわかる．

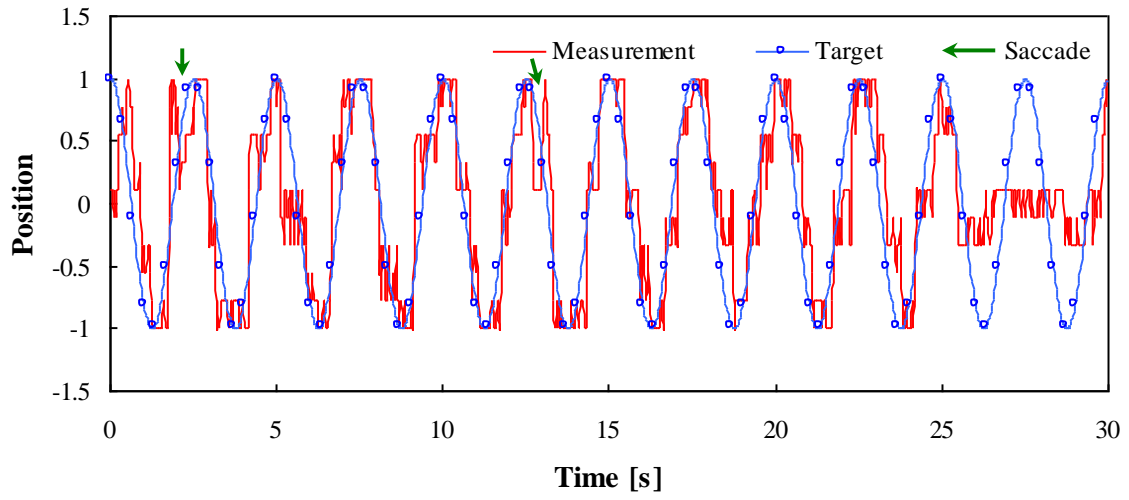


(a) Position

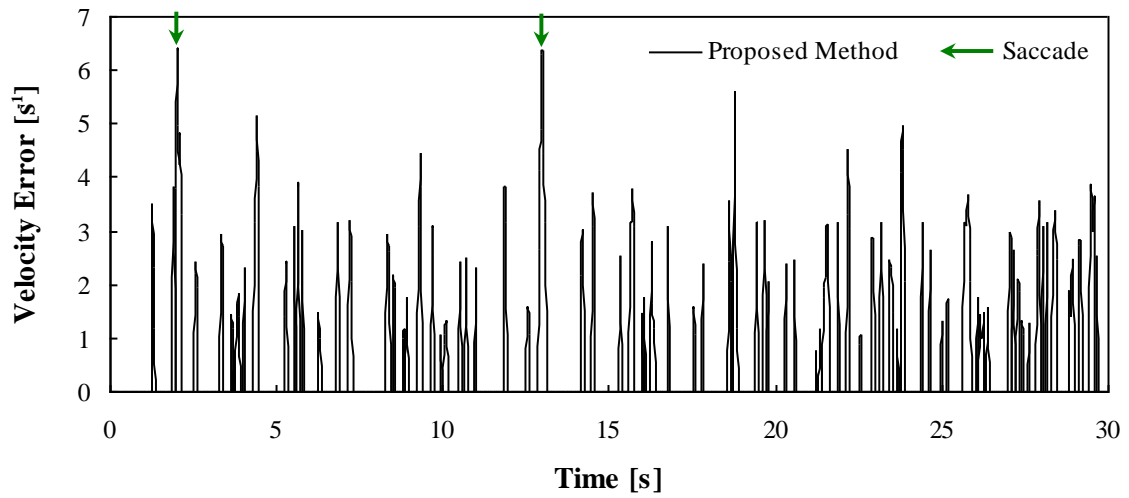


(b) Velocity Error $\overline{E_v}$

Fig. 4.8. Saccade observation time and analysis results of patient A.

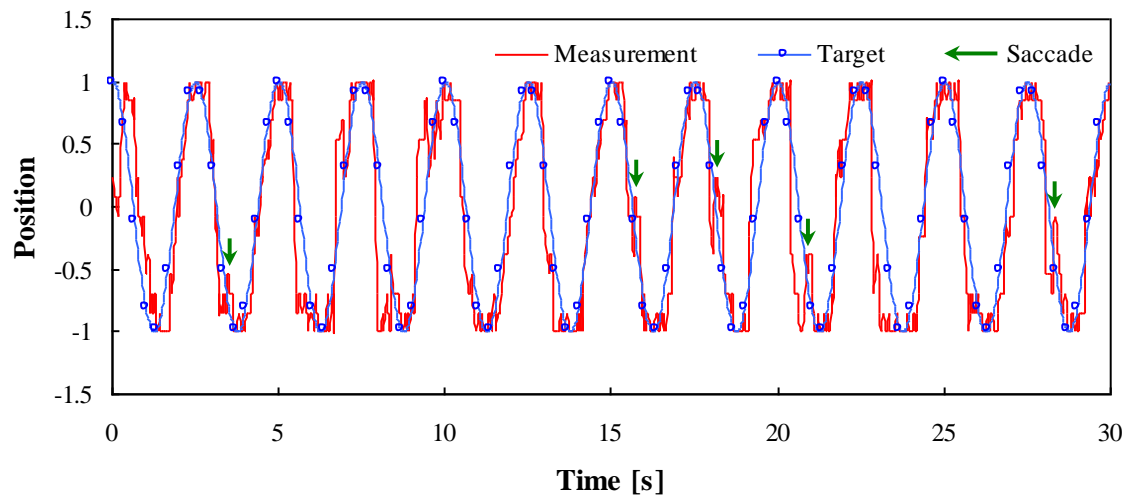


(a) Position

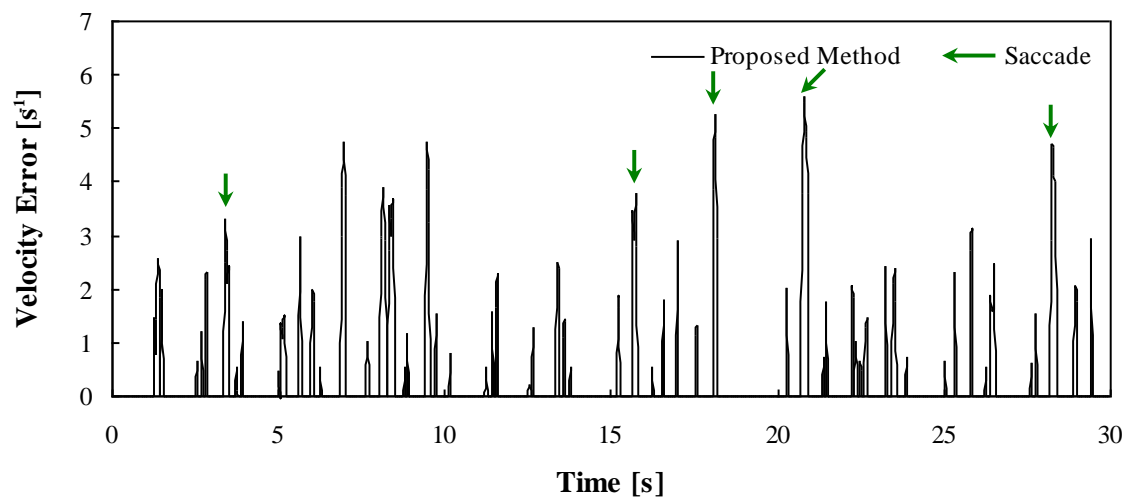


(b) Velocity Error $\overline{E_v}$

Fig. 4.9. Saccade observation time and analysis results of patient B.

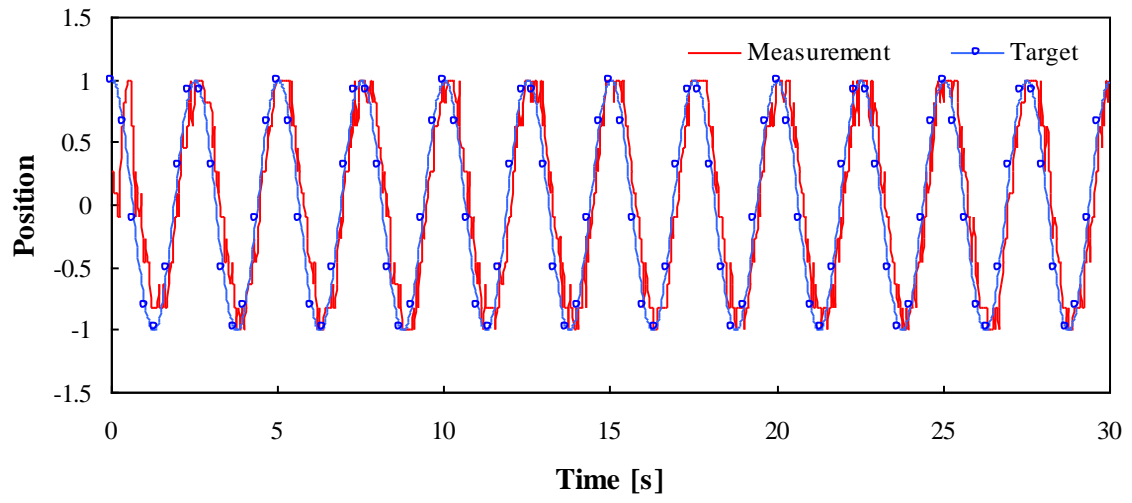


(a) Position



(b) Velocity Error $\overline{E_v}$

Fig. 4.10. Saccade observation time and analysis results of patient C.



(a) Position

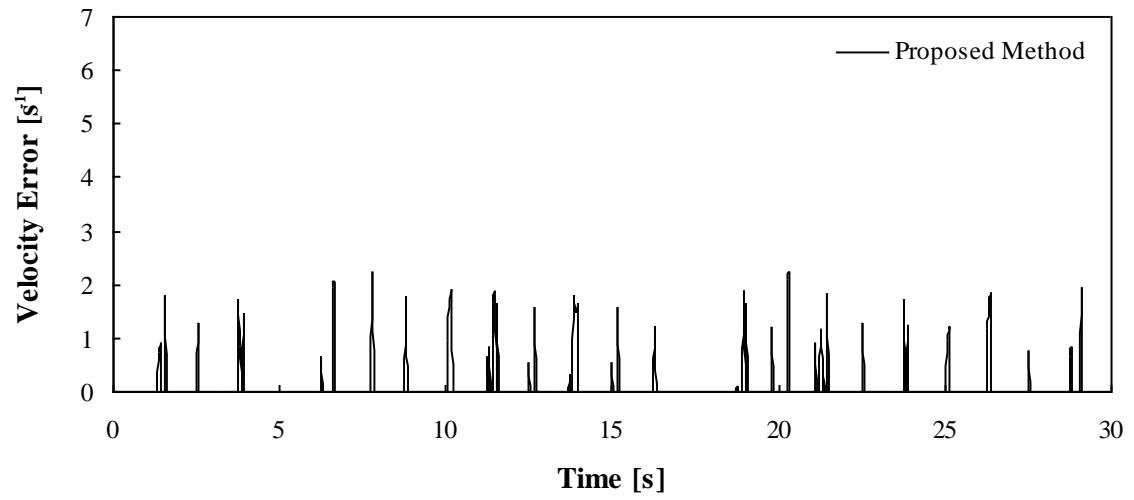
(b) Velocity Error $\overline{E_v}$

Fig. 4.11. Saccade observation time and analysis results of a patient D.

4.4 考察

4.4.1 SPEM 計測における追従性評価

本章では、視線の計測値と視標の動作指令値を相対的に比較する方法を提案し、汎用的な機器構成と簡易的なキャリブレーション方法による SPEM における追従性の評価を試みた。本評価を行うには、視標の表示タイミングと撮影のタイミングを同期させる必要がある。そこで、キャプチャボードの電氣的トリガを利用し、画像取得のタイミングに合わせて視標を表示するソフトウェアを構築することで、同期システムを実現した。これにより、同期のための専用装置を用いる必要がなく、汎用的な機器構成で装置を構築できる。

眼球運動の追従性を評価する方法として、正規化した変位および速度について、視標の動作指令値を正解値とした計測値の誤差を定義した。角度換算値において、静止している視標を注視した場合の平均誤差が 1 度程度であるのに対し、SPEM の計測では、健常者においても、平均誤差が 1 度を超える値となった。これは、眼球運動が、振幅 10 度で 0.4Hz という早い動きであり、健常者においてもサッケードが生じたことから、追跡能力に係る誤差であると考えられる。提案法による比較の結果、患者 4 名のうち 3 名の患者の計測値は、健常者の平均値に対して明確な差が生じていることがわかった。計測した波形の乱れは、グラフ表示により目視でも確認できるが、提案法により定量的な数値として示すことができた。ただし、患者 D の計測値は、健常者と同等の数値であり、全ての患者において追従性が乏しいとはいえないことがわかる。さらに、本結果は 4 名の少人数の患者の計測結果を用いているため、統合失調症患者全般について考察を得るまでには至っていない。今後の課題として、健常者と患者との間の相関関係について、より信頼性の高い結果の抽出が必要となる。そのため、より多くの被験者データを収集し、全体に対する異常値の割合を抽出するなど、本評価方法の有効性についての検証が考えられる。

4.4.2 サッケードの検出方法

本章では、統合失調症患者に多く混入するサッケード回数の自動検出を試みた。一般に、サッケードは高速かつ持続時間の短い運動であり、詳細な分析を行うには 30 フレーム/秒のフレームレートでは不十分とされている[45]。高速なサッケードを正確に捉えるには、高速度カメラを適用する考慮が必要である。また、本計測装置で設定した眼の撮影範囲は横幅で 200 画素であり、計測した視線の変位の振幅は 4~6 画素程度である。したがって、分解能が低く、撮像素子に生じるノイズや画像処理による計測位置のぶれの影響が大きい。これらの影響を抑え、より精密な位置を計測するには、眼の領域をさらに拡大撮影して解像度を向上させる考慮が必要である。また、視標の速度と視線の速度を比較するとともに、

速度の方向に着目し、視標と逆向きの速度成分を抽出する方法を提案した。これにより、患者特有のサッケードパターンのみを強調させることに成功した。医学的知見を基に目視により確認したサッケードの発生時刻を正解値とし、計測データに対して提案法を適用した結果、サッケードを自動検出できる可能性を示した。サッケードの有無を判別するためには、速度誤差に対してしきい値を決める必要がある。しかし、誤差のピーク値にばらつきがあることや、目視確認でサッケードが認められなかった時刻にも大きなピークがあることから、しきい値を決定するまでには至っていない。自動検出のためのしきい値パラメータを抽出するには、多くのパターンを検証し、傾向を分析する必要がある。SPEM 計測における追従性評価と同様に、データ数を増やして検証する必要があると考える。また、患者 D は SPEM 計測で良好な追従性であったのと同じようにサッケードについても目視において確認されなかった。患者 A～C の速度誤差と患者 D の速度誤差を比べると、ピークの大きさや数に明らかな違いがみられるため、厳密なサッケード回数ではなくても、例えば誤差の積算値から「多い」・「ふつう」・「少ない」といった分類による評価が可能であり、定量化の効果が得られる可能性はある。最後に、臨床症状や薬物療法について患者 D とそれ以外の患者との違いは認められなかった。今後、臨床への応用に向けて、より詳細な精神症状の把握や薬物療法の影響について評価することが必要である。

4.5 まとめ

非侵襲的生体計測装置を用いた眼球運動計測機能を開発し、健常者および統合失調症患者に対する計測データから、眼球運動を定量的に評価する方法について提案し、以下の結論を得た。

- (1) 生体計測装置において、角膜反射法による眼球運動計測機能と、刺激揭示としてモニタ上に視標を動かす制御機能を開発した。
- (2) 滑動性追跡眼球運動における視線の計測値と視標の動作指令値に対して、変位もしくは速度の比較により、眼球運動の追従性を定量的に評価可能とした。
- (3) 方向性を考慮した速度解析方法により、サッケードの発生回数の自動検出を試みた。厳密な回数の検出精度の評価までには至らなかったが、「多い」・「ふつう」・「少ない」といった分類による評価を可能とした。

第 5 章 瞳孔反射計測

5.1 まえがき

瞳孔反射は、瞳孔の縮瞳と散瞳反応である。具体的に、光刺激に対する瞳孔反射は、瞳孔の光反射（PLR : Pupillary Light Reflex）として知られている[46]。PLR は、自律神経系の活動に密接に関連している。PLR の研究分野としては、従来の眼疾患に加えて、統合失調症および痴呆のような精神疾患に関する研究も報告されている[47] [48]。瞳孔収縮の遅延を計測することにより、統合失調症患者と薬剤の効果の症状が報告されている。

一方、PLR の瞳孔の大きさ（面積または直径）を計測することにより、自律神経系の活動に関する評価も報告されている[49]。PLR の計測方法として、カメラを用いた画像認識による瞳孔の大きさの算出方法が実用化されている[33]。しかし、顔とカメラの間の位置を固定するために、これらの計測システムは、ゴーグルマウントや顎台を使用する必要がある。したがって、これらのシステムは、完全に非侵襲的ではない。

本章では、非侵襲的計測法による瞳孔反射計測方法を提案する。開発した画像認識技術を用いて瞳孔を検出するための方法を示す。また、提案する計測方法によって得た計測データを評価する。

5.2 方法

5.2.1 瞳孔反射計測

本節では、第 2 章で説明した非侵襲的生体計測装置を用いた瞳孔反射の計測方法について説明する。瞳孔反射計測は、計測装置のモニタ上に黒または白の画面を表示し、光の刺激を変化させることにより計測する。Fig. 5.1 に、被験者側のモニタ上に表示する光刺激と注視点を示す。被験者にモニタ上の注視点を見てもらう。計測開始から 5 秒間モニタに黒い画面を表示した後、光刺激として白い画面をモニタに 10 秒間表示する。その結果、カメラは、被験者の瞳孔反射の画像を取得することができる。

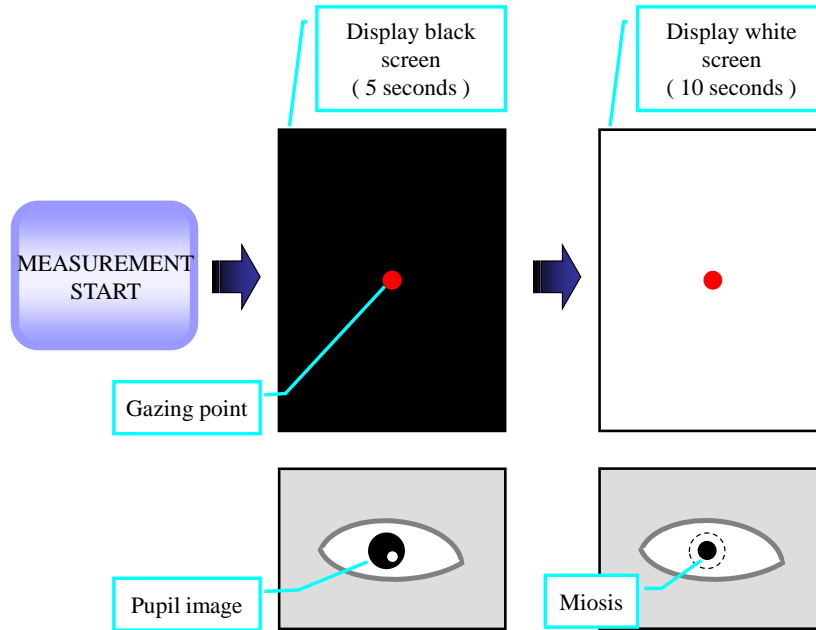


Fig. 5.1. Light stimulus and gazing point displayed on monitor at the subject side.

5.2.2 画像処理の概要

本節では、瞳孔を検出するための画像処理の概要について説明する。Fig. 5.2 に、瞳孔認識処理の流れを示す。

まず、被験者の撮影画像から眼の領域を検出する方法について説明する。4.2.4 節で示した画像処理と同様に、エッジを利用して検出する。入力画像サイズは 640×480 画素であり、座標系の原点は、画像の左上である。本研究では、眼の領域を特定するための特徴量として、垂直方向の輝度勾配から得られるエッジを利用する。式(5.1)に入力画像 $I(x, y)$ からエッジを計算する式を示す。

$$I_e(x, y) = \sum_{n=-1}^1 (I(x+n, y-1) - I(x+n, y+1)) \dots\dots\dots (5.1)$$

ここで、勾配の方向を区別するため、 I_e の値から、式(5.2)に正、式(5.3)に負、および式(5.4)に絶対値のエッジ画像を定義する。

$$I_e^{(+)}(x, y) = \begin{cases} I_e(x, y) & I_e(x, y) \geq 0 \\ 0 & I_e(x, y) < 0 \end{cases} \dots\dots\dots (5.2)$$

$$I_e^{(-)}(x, y) = \begin{cases} -I_e(x, y) & I_e(x, y) \leq 0 \\ 0 & I_e(x, y) > 0 \end{cases} \dots\dots\dots (5.3)$$

$$I_e^{(\pm)}(x, y) = |I_e(x, y)| \dots\dots\dots (5.4)$$

エッジ画像を用いて、垂直方向における眼の位置を検出する．開口部および眼の開閉に起因する眼の大きさの変化を考慮して、上瞼と下瞼の位置を検出する．眼の内部領域に比べ、周囲の肌領域の方が明るいことに着目し、上瞼の検出には式(5.2)に示す $I_e^{(+)}$ 、下瞼の検出には式(5.3)に示す $I_e^{(-)}$ を用いる．眼の領域において、上瞼と眼の境界に強いエッジが生じることに着目し、 $I_e^{(+)}$ を水平方向に積算した分布から境界の位置を検出する．式(5.5)に $I_e^{(+)}$ の積算分布を示す．

$$S_e^{(+)}(y) = \sum_{x=0}^{W-1} I_e^{(+)}(x, y) \dots\dots\dots (5.5)$$

ここで、 w は画像の水平方向の画素数である． $S_e^{(+)}$ の最大値を上瞼の垂直方向の位置として検出する．同様に、 $I_e^{(-)}$ を水平方向に積分した分布を算出することにより、下瞼の位置を検出する．眼の垂直方向の領域は、検出した上下瞼の位置の間の領域として定義する．また、眼の水平方向の位置は、垂直方向に $I_e^{(\pm)}$ を積算した分布を計算することにより検出する．式(5.6)に積算分布を示す．

$$S_e^{(\pm)}(x) = \sum_{y=0}^{H-1} I_e^{(\pm)}(x, y) \dots\dots\dots (5.6)$$

ここで、 H は画像の垂直方向の画素数である． $S_e^{(\pm)}$ の最大値を計算することにより、眼の水平方向の中心位置を検出する．眼の領域の幅は固定パラメータとし、中心位置から左右 200 画素とする．

次に、眼の領域における瞳孔領域を検出する．瞳孔領域を検出するための方法として、P タイル法を適用する．P タイル法は、輝度ヒストグラムに基づいた二値化の閾値決定法の一つである[50]．Fig. 5.3 に、瞳孔領域を検出するための閾値決定法を示す．瞳孔の輝度が背景よりも低いことを利用し、輝度の閾値により画像を二値化する．計測環境に依存して対象の輝度値は変化するため、二値化の閾値はそれらの変化に応じて適合する必要がある．瞳孔の大きさの変化は輝度変化に比べて小さいと仮定し、P タイル法を適用することで、瞳孔の画素数を固定値として二値化の閾値を決定する．本計測における瞳孔反射計測は、モニタの画面を黒から白に切り替えたときの瞳孔の縮瞳を計測する．黒の画面を表示するとき、二値化の閾値を P タイル法によって決定する．しかし、モニタが黒の画面（散瞳反応）から白の画面（縮瞳反応）に変更した場合、瞳孔面積が急激に変化する．そのため、散瞳時の画素数を固定にする P タイル法を適用すると、縮瞳時の瞳孔より大きな領域を抽出してしまう．したがって、白の画面を表示後の二値化の閾値は、P タイル法ではなく、黒い画面を表示したときに算出した閾値を固定閾値として用いる．

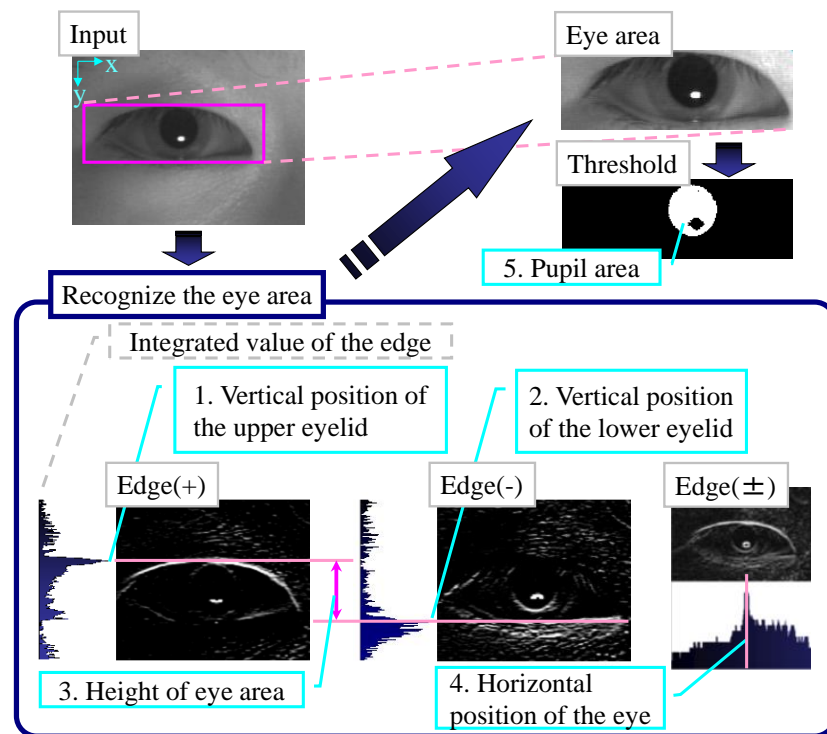


Fig. 5.2. Flow of eye and pupil recognition processing.

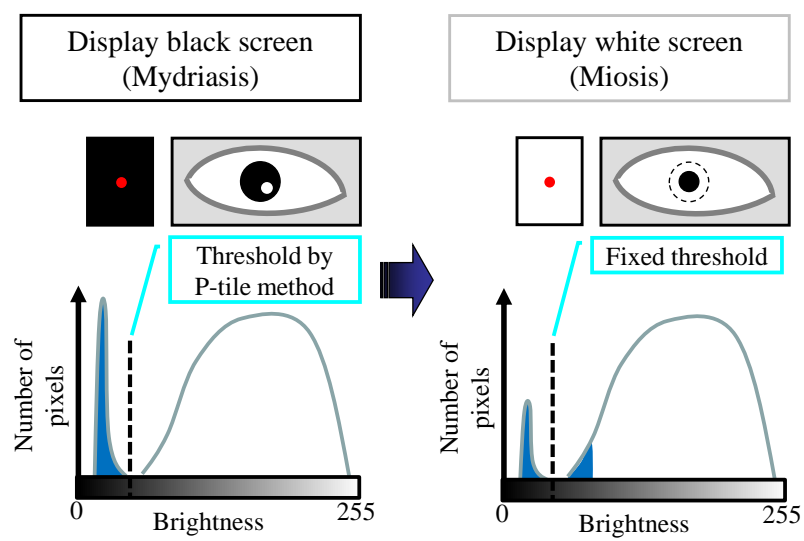


Fig. 5.3. Threshold method based on histogram.

5.3 結果

5.3.1 画像処理結果

Fig. 5.4 に、瞳孔の画像認識結果を示す。モニタに白い画面を表示した直後の画像である。長方形の枠は、検出した眼の領域を示し、内側の円は、瞳孔領域、外側の円は、黒の画面を表示したときの最大瞳孔領域である。

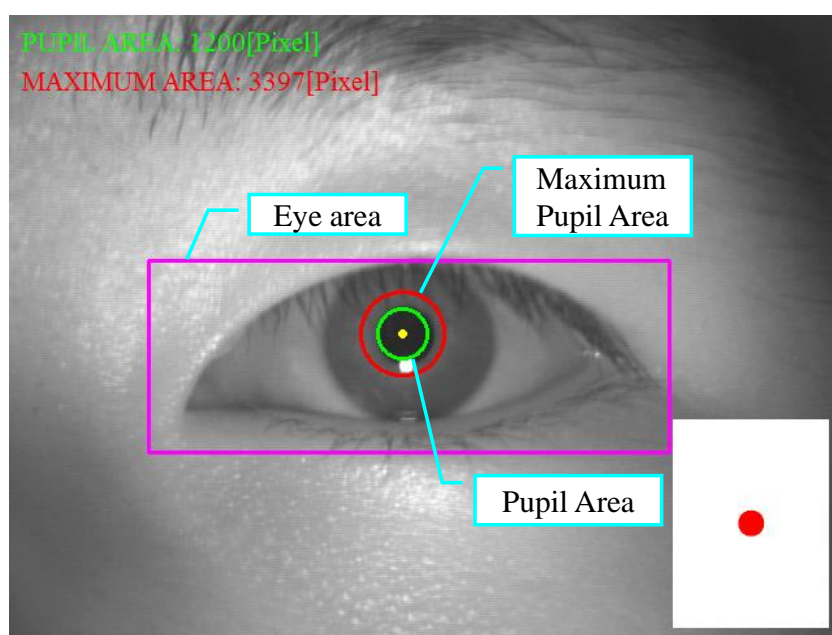
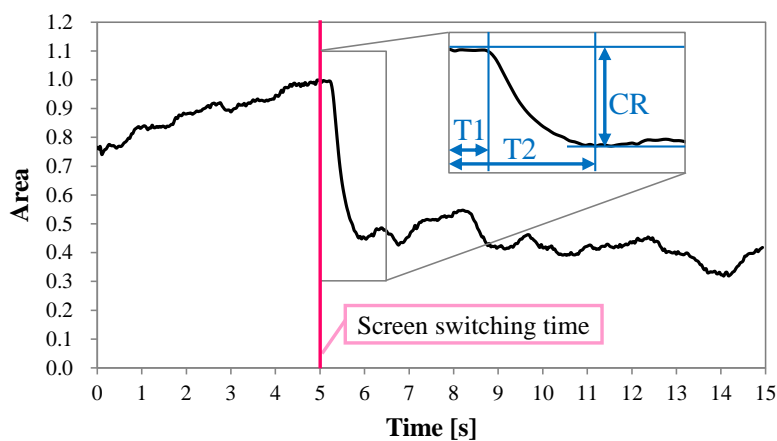


Fig. 5.4. Recognition result of pupil area.

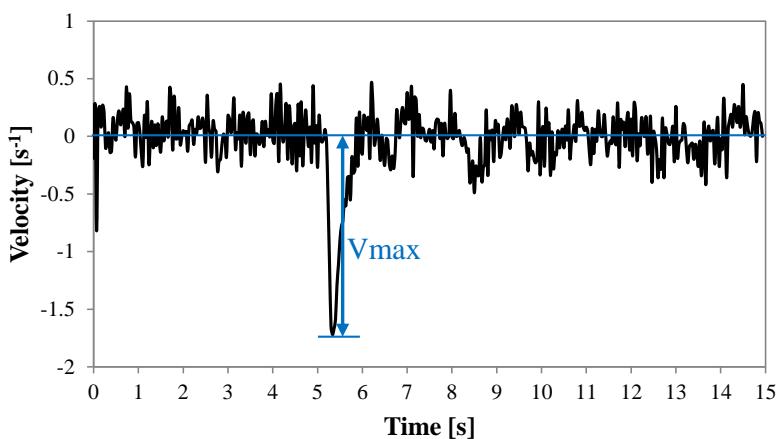
PLR の計測結果として、Fig. 5.5 (a) に、15 秒間の瞳孔面積変化、(b) に、瞳孔面積変化の速度データを示す。瞳孔領域は、計測開始からの 5 秒間（黒の画面表示）で計測した最大面積値で正規化している。計測した縮瞳の波形の特徴パラメータとして、縮瞳開始時間 (T1)、縮瞳時間 (T2)、最大縮瞳比 (CR) と最大縮瞳速度 (Vmax) を定義する。Table 5.1 に、18 人の被験者に対して計測した特性パラメータの統計を示す。これらの統計量の結果は、文献[33]に示されている値に近いものとなった。また、他の文献[47][49]においても、縮瞳時間 (T2) の値は 600～2000 ミリ秒の範囲であり、妥当な結果が得られているといえる。

Fig. 5.5 に示した 15 秒の動画に対して目視で瞳孔面積をカウントし、本計測装置における計測誤差を評価した。0.5 秒間隔で目視による正解値をカウントし、計測値との差分を誤差として計算した。Fig. 5.6 に、計測誤差の誤差率を示す。誤差率は、瞳孔面積の最大値で

誤差を除算することで算出した。15 秒間の誤差率の平均および標準偏差は約 1%，最大誤差率は約 3%であった。一方，表 2 の CR で示すように，PLR の変化量は約 70%であることから，誤差率は PLR 変化に比べて十分に小さいといえる。



(a) Pupil area variation by screen switching



(b) Velocity of pupil area variation

Fig. 5.5. Measurement results of PLR.

Table 5.1. Statistics of characteristic parameters.

	T1 [s]	T2 [s]	CR	Vmax [s ⁻¹]
Mean	0.274	1.394	0.696	-1.959
SD	0.031	0.292	0.089	0.348

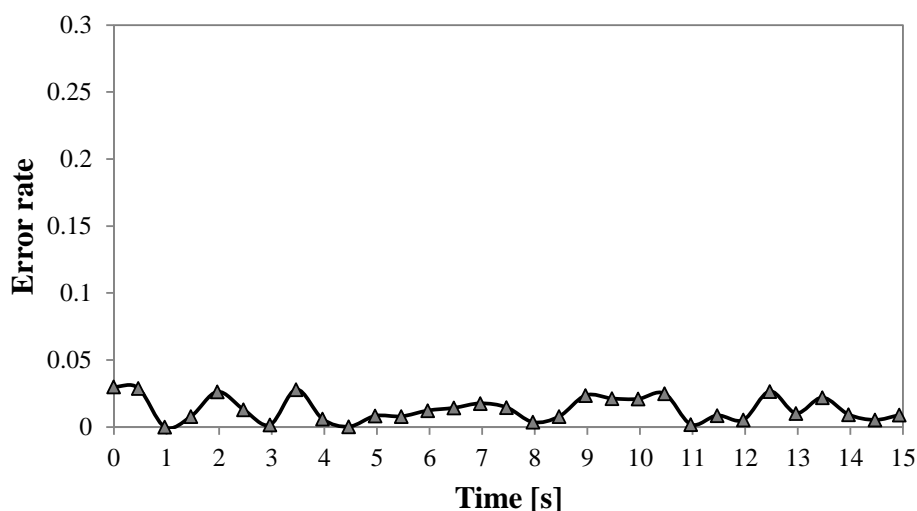


Fig. 5.6. Error rates of the pupil recognition.

5.4 考察

開発した瞳孔反射計測機能の特徴について示す。PLRの光刺激として、計測装置のモニタの輝度を変化させることで、PLRの計測が可能となった。実験結果で得られたPLRの特性は、従来の計測装置と同等であることがわかった。また、計測中の外光の影響について説明する。本計測装置では、760nm以下の波長を遮断する近赤外フィルタを採用している。したがって、室内の光の撮像画像への影響は無視できる程度に小さい。ただし、光量の変化は瞳孔の反応に影響を与えるため、周囲の光量を一定することは、瞳孔の正確な評価のために望ましい。また、赤外波長を含む直射日光はPLRの計測へ大きな影響があるため、窓際での計測は避ける必要がある。

本計測方法の応用例として、眼疾患やストレスおよび精神障害の定量的な評価が期待できる。非侵襲的に計測することができるため、計測中に患者の負担を軽減する必要がある精神医学診断分野への応用として有用であると考えられる。ただし、文献[46]によれば、瞳孔反射は、光刺激の強度および波長の条件によって異なると記載されている。他の計測装置との値の比較は、光刺激や被写体と発光素子との間に距離の要素が異なるため、評価が困難である。したがって、本計測装置を用いた健常者と疾患患者の計測データの収集は、本計測装置による眼の疾患の評価のために必要である。

5.5 まとめ

非侵襲的生体計測装置を用いた瞳孔反射計測機能を開発し、瞳孔反射の特性を定量的に評価する方法について提案し、以下の結論を得た。

(1) 生体計測装置において、画像処理による瞳孔反射計測機能と、刺激掲示としてモニタの輝度を変化させる制御機能を開発した。

(2) モニタの輝度変化に応じて画像処理方法を切替えることにより、瞳孔を誤検出しないよう工夫した。

(3) 接触型の従来装置との特性を比較した結果、本計測装置では非接触で瞳孔反射を計測するにも関わらず、同等の性能があることを確認した。

第6章 結論

本論文では、精神医学診断における医師の見た目による診断に近い定量的な指標の抽出を狙いとして、診断の一助となるべく、非侵襲的生体計測装置の研究に取り組んできた。以下に本論文についてまとめる。

第2章では、開発した非侵襲的生体計測装置についてハードウェア構成と、計測する上で必要な初期設定およびキャリブレーション方法を示した。精神医学診断における患者への負担を考慮し、ヘッドマウントや顎台などの顔を固定する治具を用いない非侵襲的な構成とした。モニタ上にカメラ画像を表示することで顔の位置を調整可能であり、電動ズームレンズにより簡易操作で設定可能とした。また、被験者へのタスクとして視標を表示するとともに、画像の取り込みタイミングを同期させることで、リアルタイムな計測が可能である。これにより、プライマリケア分野への展開を目指した簡易装置として、簡便な操作方法で計測可能とした。

今後の課題として、近年浸透しつつある、かかりつけ医によるプライマリケアや家庭における診断装置の提供を目指し、より簡易的な装置の開発が必要であると考ええる。本研究では、顔を固定しない非侵襲的な構成を提案したが、ソフトウェア操作による調整が必要である点や、顔のずれに対して長時間の計測が困難といった制約があり、課題として残った。近年の画像認識分野の技術進歩により、マイクロソフト社「Kinect」に代表される低価格で三次元形状を測定可能なセンサ類も提供され、より高度な顔の認識・追跡も行えるようになっている。これらのデバイスの利用や、画像認識のアルゴリズムの改良による自動追跡機能の開発など、より簡易的な診断装置を提供できる可能性がある。精神科を受診することに抵抗感がある精神疾患患者は多いことから、プライマリケアの現場や家庭においても適用できる、より簡易的な装置を開発し、精神疾患の診断支援や早期発見につなげていきたい。

第3章では、開発した顔表情計測機能について説明し、変化量と薬剤の副作用との関連性について研究した結果を示した。精神医学診断における主な治療方法は薬物療法であり、副作用の評価は重要である。近年の非定型抗精神病薬は、副作用が少なくなっているものの、長期間の投与や高用量の投与が必要な場合があり、副作用の効果を把握できれば、早期発見につながる。特に遅発性ジスキネジア（TD）のような重篤な副作用に対しては、重症化および非可逆化の予防が課題となっている。

本研究では、生体計測装置において、カメラで撮影した動画像を用いた顔表情計測機能と、モニタ上に顔表情変化を誘導するための動画を表示する制御機能を開発した。これに

第6章 結論

より、顔表情変化量を定量的に抽出することが可能となった。さらに、TD が認められた統合失調症患者の顔表情計測値に対し、バンドパスフィルタを用いて TD の変化成分を抽出することにより、TD の定量的な指標を自動抽出できる可能性を示した。また、同患者を対象に、約半年間の計測データを検証した結果、薬物の変更に伴い TD の変化量が増加した可能性があることを示唆した。

今後の課題として、薬物と TD との関係について、指標の妥当性を評価するために、患者数および計測データ数を増やして検証していく必要があると考えられる。また、精神医学診断における臨床への応用に向けて、より詳細な精神症状の把握や薬物療法の影響について評価することが必要である。一方、より詳細な指標の抽出として、画像処理による顔表情変化量の抽出方法の改良も考えられる。本研究では、画像全体に対するフレーム間差分により変化量を抽出した。この場合、局所的な変化を捉えにくいことや、変化する方向成分（例えば眉毛の上下動作）は抽出できない。画像の領域を分割してそれぞれの変化量を抽出する工夫や、顔の中で特徴点を決めて移動した位置を追跡するアルゴリズムの改良などが考えられる。これにより、副作用で生じる顔表情変化を詳細に分類できる可能性がある。さらに、統合失調症などの患者が持つプレコックス感の認識として、硬い表情などの定量化に適用できる可能性がある。医師の見た目の診断に近い視標の抽出を目指し、医学的知見と整合できる機能を提供していきたい。

第4章では、開発した眼球運動計測機能について説明し、健常者と統合失調症患者との眼球運動の違いについて研究した結果を示した。精神疾患と眼球運動異常の関連については、古くから知見が報告されている。その一つとして、滑動性追跡眼球運動（SPEM）に混入するサッケードは、統合失調症患者に多く現れることから、眼球運動の異常を示す指標として期待される。

本研究では、生体計測装置において、角膜反射法による眼球運動計測機能と、刺激揭示としてモニタ上に視標を動かす制御機能を開発した。計測精度に関して、瞬目による遮蔽が生じた場合のアーチファクトを回避するため、画像処理により上下の瞼の位置を検出し、瞬目を判断する方法を提案した。これにより、誤検知による計測ノイズを抑えることに成功した。また、SPEM 計測における視線の計測値と視標の動作指令値に対して、変位もしくは速度の比較により、眼球運動の追従性を定量的に評価可能とした。さらに、方向性を考慮した速度解析方法により、サッケードの発生回数を自動抽出できる可能性を示した。提案法を用いて、健常者および統合失調症患者を対象に実験した結果、健常者のデータ群に対して、追従性が乏しくサッケード回数が多い統合失調症患者が見られたことから、医学的知見と整合できる可能性があることを示唆した。

今後の課題として、健常者と患者との間の相関関係について、より信頼性の高い結果の抽出するために、患者数および計測データ数を増やして検証していく必要があると考えられる。また、臨床への応用に向けて、より詳細な精神症状の把握や薬物療法の影響につい

第 6 章 結論

て評価することが必要である．一方，計測精度について，サッケードの抽出における分解能の改良が残った．サッケードは急速な眼球運動であるため，詳細な動きを抽出するには，高速度カメラの利用が望ましい．また，SPEM 計測における眼球運動の振幅は数画素程度であり，アーチファクトの影響をなくするためには，眼部の拡大撮影や高解像度カメラの利用が望ましい．これらの課題に対して，今後，実験により検証していきたい．

第 5 章では，開発した瞳孔反射（PLR）計測機能について説明し，実験結果で得られた PLR の特性が従来の計測装置と同等であることを示した．具体的には，生体計測装置において，画像処理による瞳孔反射計測機能と，刺激掲示としてモニタの輝度を切り替える制御機能を開発した．計測装置のモニタ上に黒または白の画面を表示し，光の刺激を変化させることにより，特別な装置を付加する必要なく，簡易的な装置構成を実現した．

今後の課題として，顔表情変化や眼球運動と同様，精神疾患との関係について検証していく．健常者および患者のデータを取得し，差異がないかを検証するとともに，薬物療法における副作用との関係についても検証していく．

以上，本研究により精神医学診断とその治療における課題に対して，開発した生体計測装置と計測方法が有用であることを確認した．

謝辞

本研究は、佐賀大学大学院 工学系研究科 システム創成科学専攻 先端融合工学コースにおいて行われたものである。

本研究を遂行するにあたって、終始懇切丁寧な御指導と多大なる御助言を頂き、また、本論文をまとめるに際して懇切な御鞭撻を頂きました佐賀大学 後藤 聡 教授に心より感謝致します。

本研究を進めるにあたって、多くの御助言を頂きました佐賀大学 高橋英嗣 教授，村松和弘 教授ならびに杉 剛直 准教授に深く感謝の意を表します。

本研究を進めるにあたって、医学の立場から多大なる御助言を頂きました長崎大学 中根秀之 教授ならびにオリンパス株式会社 菅原理裕 氏に心より感謝致します。

本研究を進めるにあたって、多くの御協力と御助言を頂きました安川情報システム株式会社 宮河秀和 部長に心よりお礼申し上げます。

最後に、研究を始めてから本論文の執筆に至るまで、長きに渡って支えて頂いた全ての方々に対して、この場を借りて心より感謝の意を表します。

参考文献

- [1] 警察庁の自殺統計に基づく自殺者数の推移等，内閣府自殺対策推進室資料，(2015).
- [2] 中村元昭：反復性経頭蓋磁気刺激法によるうつ病治療，精神神経学雑誌，114，11，(2012) 1231.
- [3] 平成 23 年患者調査，厚生労働省統計情報部，(2011).
- [4] 健康長寿社会の実現に向けて～健康・予防元年～，平成 26 年版厚生労働白書，第 2 章，(2014).
- [5] 中根秀之，一ノ瀬仁志，木下裕久，千葉洋介：顔動画像解析による精神疾患診断システムの開発，第 29 回日本精神科診断学会プログラム・抄録集，(2009) 56.
- [6] 中根秀之，木下裕久，千葉洋介，一ノ瀬仁志：顔動画像解析による精神疾患評価システムの開発，精神神経学雑誌 特別号，(2010) S-307.
- [7] 小島卓也，大久保起延，大久保博美，鹿中紀子，根本安人，鈴木正泰，松田哲也，本下真衣，松島英介，松浦雅人：統合失調症の基本障害と眼球運動異常，脳と精神の医学，15，4，(2004) 421.
- [8] 橋本亮太，安田由華，山森英長，大井一高，藤本美智子，福本素由己，梅田知美，武田雅俊：精神疾患の解明に貢献する脳科学技術の進歩 バイオマーカーはどこまで進歩したか？，精神神経学雑誌，115，12，(2013) 1203.
- [9] 吉村玲児：自殺予防の観点から見たうつ病の治療，精神神経学雑誌，109，(2007) 822.
- [10] 柳野健司，高忠石，原田寧：新規統合失調症治療薬パリペリドン ER（インヴェガ R 錠）の薬理学的特性および臨床試験成績，137，6，(2011) 245.
- [11] 上平忠一：悪性症候群を 2 回発症した症例の縦断的検討，長野大学紀要，28，1，(2006) 49.
- [12] 木下裕久，一ノ瀬仁志，中根秀之，千葉洋介：顔動画像解析による定量的遅発性ジスキネジア（TD）評価法の開発，第 30 回日本精神科診断学会プログラム・抄録集，(2010) 105.
- [13] 鬼塚芙美，中根秀之，木下裕久，一ノ瀬仁志，千葉洋介：顔動画像解析による定量的遅発性ジスキネジア（TD）評価法の開発，第 107 回日本精神神経学会総会プログラム・抄録集，(2011) S-453.
- [14] 犬塚伸：治療の最前線 132. 古くて新しい「修正型電気けいれん療法」，信州医学雑誌，56，2，(2008) 87.
- [15] 奥村正紀，鮫島達夫，栗田主一，鹿島晴雄，本橋伸高，澤温，和田健，分島徹，川寄弘詔，中村満，山口成良，一瀬邦弘，大久保善朗：電気けいれん療法（ECT）のわが国での現況，総合病院精神医学，22，2，(2010) 105.
- [16] 穂山真由美：電気けいれん療法，日大医学雑誌，71，6，(2012) 401.

- [17] 小林宏, 高橋久憲, 木村貴宣, 田崎美弥子, 中根允文: 顔画像解析による精神分裂病の自動診断, 電子情報通信学会技術研究報告 HCS, 101, 333, (2001) 31.
- [18] 松久ひとみ, 橋本学: 心の健康状態把握システムのための顔表情変化時刻検出, 映像情報メディア学会技術報告, 37, 36, (2013) 53.
- [19] 松田哲也, 松島英介: 入門講座 眼球運動からみた脳機能 (1), 臨床脳波, 47, 7, (2005) 453.
- [20] 松島英介, 松田哲也, 小島卓也: 入門講座 眼球運動からみた脳機能 (2), 臨床脳波, 47, 8, (2005) 525.
- [21] 高橋栄, 鈴木正泰, 松島英介, 太田克也, 倉知正佳, 林拓二, 森田喜一郎, 前田久雄, 片山征爾, 平安良雄, 大久保善朗, 内山真, 小島卓也: 統合失調症における探索眼球運動異常と症状の関係, 精神神経学雑誌, 115, 1, (2013) 3.
- [22] 有波忠雄: 統合失調症と眼球運動の遺伝的基盤, 分子精神医学, 5, 2, (2005) 126.
- [23] 松江克彦: 精神神経疾患患者における追跡眼球運動障害とサッケード制御機構, 臨床脳波, 38, 5, (1996) 295.
- [24] 小島卓也: ゲノム研究に役立つ高次脳機能テストバッテリー (3) 統合失調症 (探索眼球運動・追跡眼球運動), 分子精神医学, 4, 3, (2004) 232.
- [25] 久野悦章, 八木透, 藤井一幸, 古賀一男, 内川嘉樹: EOG を用いた視線入力インタフェースの開発, 情報処理学会論文誌, 39, 5, (1998) 1455.
- [26] 高木峰夫: サーチコイル法による眼球運動測定, Vision, 3, (1991) 67.
- [27] 斎田真也: 各種眼球運動測定方式の比較, Vision, 3, (1991) 95.
- [28] 奥山文雄: 角膜反射による眼球運動の測定, Vision, 3, 2, (1991) 81.
- [29] 中根秀之: ICD-11 プライマリケア版の動向, 精神神経学雑誌, 115, 1, (2013) 53.
- [30] 尾崎紀夫: プライマリケア医と精神科医の連携, 日本医学会, 第 129 回日本医学会シンポジウム記録集, (2005) 61.
- [31] 上島国利: プライマリケアで必要な精神科の知識, 日本内科学会雑誌, 95, 9 (2006) 1644.
- [32] 鈴木一隆, 豊田晴義: インテリジェントビジョンシステム (IVS) を用いた高速・高精度眼球運動計測装置の開発と評価, 映像情報メディア学会誌, 61, 12, (2007) 1774.
- [33] 石川哲: 赤外線電子瞳孔計の開発, 医科器械学, 73, 12, (2003) 746.
- [34] 渡邊衡一郎: 統合失調症の遅発性ジスキネジア, 臨床精神医学, 40, (2011) 122.
- [35] S. Berretti, B.B. Amor, M. Daoudi and A.D. Bimbo: 3D facial expression recognition using SIFT descriptors of automatically detected keypoints, The Visual Computer, 27, 11, (2011) 1021.
- [36] A. Sánchez, J.V. Ruiz, A.B. Moreno, A.S. Montemayor, J. Hernández and J.J. Pantrigo: Differential optical flow applied to automatic facial expression recognition, Neurocomputing, 74, 8, (2011) 1272.
- [37] E.-J. Ong and R. Bowden: Robust facial feature tracking using shape-constrained

- multiresolution-selected linear predictors, *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 33, 9, (2011) 1844.
- [38] J. Hamm, C.G. Kohler, R.C. Gur and R. Verma : Automated Facial Action Coding System for dynamic analysis of facial expressions in neuropsychiatric disorders, *Journal of Neuroscience Methods*, 200, 2, (2011) 237.
- [39] 中井宏章, 渡邊睦, 三宅啓夫, 高田敬輔, 山下馨, 新盛英世, 石原謙 : 動画像処理による呼吸モニタリングシステム, *電子情報通信学会論文誌 D-II*, J83-D-II, 1, (2000) 280.
- [40] 篠秀明, 遠藤雅明, 八名和夫, 松浦雅人, 小島卓也 : EOG を用いた衝動性眼球運動の自動分類, *電子情報通信学会論文誌 D-II*, J83-D-II, 3, (2000) 1043.
- [41] 阿部清彦, 大内幹夫, 大井尚一, 大山実 : 画像解析による強膜反射法を用いた視線入力システム, *映像情報メディア学会誌*, 57, 10, (2003) 1354.
- [42] 増田和也, 海老澤嘉伸 : 近赤外光源と高速度ビデオカメラによる瞳孔と角膜反射検出法の改善, *映像情報メディア学会誌*, 66, 2, (2012) J46.
- [43] N. Otsu : “A threshold selection method from gray-level histogram”, *IEEE Trans. Systems Man Cybernet.*, SMC-8, (1979) 62.
- [44] 川上隼斗, 笹田裕太, 五十嵐寛, 秋田純一 : サッケード追尾可能な視線計測カメラの開発とそれを用いるインタラクションの可能性, *情報処理学会論文誌*, 56, 4, (2015) 1174.
- [45] 安藤英由樹, 渡邊淳司, 雨宮智浩, 前田太郎 : ウェアラブル・サッケード検出を利用した選択的視覚情報提示の研究, *日本バーチャルリアリティ学会論文誌*, 10, 4, (2005) 505.
- [46] 中山実, Wioletta Nowak, 石川均, 浅川賢 : 対光瞳孔反射における応答波形の特徴分析に関する一検討, *電子情報通信学会技術研究報告*. MBE, ME とバイオサイバネティックス, 109, 279, (2009) 31.
- [47] S. R. Steinhauer, D. P. van Kammen, K. Colbert, J. L. Peters and J. Zubin: Pupillary constriction during haloperidol treatment as a predictor of relapse following drug withdrawal in schizophrenic patients, *Psychiatry Res.*, 43, 3, (1992) 287.
- [48] K. J. Bär, M. K. Boettger, S. Schulz, C. Harzendorf, M. W. Agelink, V. K. Yeragani, P. Chokka and A. Voss: The interaction between pupil function and cardiovascular regulation in patients with acute schizophrenia, *Clinical Neurophysiology.*, 119, 10, (2008) 2209.
- [49] 史学敏, 内山尚志, 福本一朗 : 対光縮瞳反射パラメータを BF 情報とした痴呆のリハビリテーション可能性に関する実験的検討, *バイオフィードバック研究*, 26, (1999) 21.
- [50] 中川俊明, 林佳典, 畑中裕司, 青山陽, 水草豊, 藤田明宏, 加古川正勝, 原武史, 藤田広志, 山本哲也 : 眼底画像診断支援システムのための血管消去画像を用いた視神経乳頭の自動認識及び擬似立体視画像生成への応用, *電子情報通信学会論文誌 D*, J89-D, 11, (2006) 2491.

研究発表

A. 学術論文（掲載済みまたは掲載決定）

- [1] 伊藤修司，宮河秀和，菅原理裕，中根秀之，後藤聡：動画像処理を用いた非侵襲的計測方法による顔表情計測装置の開発—遅発性ジスキネジア評価への適用—，精密工学会誌， 81, 3, (2015) 258.
- [2] 伊藤修司，宮河秀和，中根秀之，後藤聡：画像処理を用いた非侵襲的眼球運動計測装置の試作とサッケード評価への適用，電気学会論文誌 C 部門， 136, 1, (2016)76.

B. 国際学会

- [1] Shuji ITO, Hidekazu MIYAGAWA and Satoru GOTO: Development of pupil reflex measurement system by using the non-invasive measurement method with image recognition, Proceedings of the 46th ISCIE International Symposium on Stochastic Systems Theory and Its Applications Kyoto, (Nov. 2014) 186.